Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. Dölle

DIE SAUERSTOFFVERSORGUNG IM GEWEBE BEI DER RATTE MIT PORTOKAVALER ANASTOMOSE (PCA): UNTERSUCHUNGEN AN DER RUHENDEN UND ARBEITENDEN SKELETTMUSKULATUR

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
vorgelegt von

Peter Boekstegers
aus Kapstadt
1987

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. W. Dölle

DIE SAUERSTOFFVERSORGUNG IM GEWEBE BEI DER RATTE MIT PORTOKAVALER ANASTOMOSE (PCA): UNTERSUCHUNGEN AN DER RUHENDEN UND ARBEITENDEN SKELETTMUSKULATUR

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
vorgelegt von

Peter Boekstegers
aus Kapstadt
1987

Dekan: Prof. Dr. J. Dichgans

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Schomerus

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Betz

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Grundlagen des tierexperimentellen Modells	5
3.	Fragestellung	10
4.	Material und Methoden	11
4.1.	Versuchstiere	11
4.2.	Operationen	11
4.2.1.	PCA-OP	11
4.2.2.	SHAM-OP	14
4.3.1.	Muskelreizung	14
4.3.2.	Messung des Kontraktionserfolges	14
4.4.	pO_2-Messung	16
4.5.	Versuchsaufbau	22
4.6.	Versuchsdurchführung	23
4.6.1.	Vorbereitende Maßnahmen	23
4.6.2.	Präperation und Fixation	23
4.6.3.	Histogrammaufnahmen	24
4.6.4.	Nachsorge	26
4.7.	pO_2-Messung und passive Muskeldehnung	27
4.8.	Anlage, Material	28
5.	Diskussion der Methode	31
6.	Ergebnisse	33
6.1.	Kollektive und Meßzeitpunkte	33
6.2.	Allgemeine Beobachtungen	33
6.3.	Gewichtsverhalten	34
6.4.	Ruhedehnungskurven des m.biceps femoris	35
6.5.	pO_2-Messung und passive Muskeldehnung	37
6.6.	pO_2-Messung und Muskelreizung	39
6.6.1.	Allgemeine Vorbemerkungen	39
6.6.2.1.	Kontrolltiere, 7 Tage-Messung	40
6.6.2.2.	Kontrolltiere, 28/56 Tage-Messung	42
6.6.3.	Resümee, Kontrolltiere	42
6.6.4.1.	SHAM, 7 Tage-Messung	42
6.6.4.2.	SHAM, 28 Tage-Messung	46

Inhaltsverzeichnis (Fortsetzung) Seite

6.6.4.3.	SHAM, 56 Tage-Messung	46
6.6.4.4.	SHAM, 245 Tage-Messung	47
6.6.5.	Resümee, SHAM	47
6.6.6.	PCA, Ruhehistogramme	51
6.6.7.	PCA, Belastungshistogramme	54
6.6.7.1	PCA, 7 Tage-Messung	54
6.6.7.2.	PCA, 28/56/245 Tage-Messungen	54
6.6.8.	Resümee, PCA	60
7.	Diskussion	64
7.1.	Normale Sauerstoffversorgung	66
7.2.	Scheinoperierte Tiere	71
7.3.	Tiere mit portokavaler Anastomose	73
8.	Zusammenfassung	80
9.	Danksagung	82
10.	Literaturverzeichnis	83

1. Einleitung

Chronische Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose sind nicht nur die Ursache für Funktionseinbußen des Leberparenchyms, sondern beeinflussen frühzeitig unterschiedlichste Organsysteme des Körpers. So sind die Auswirkungen auf das Zentrale Nervensystem (hepatische Encephalopathie), den Gastrointestinaltrakt (Ösophagusvarizenblutung, Magen- und Darmulcera) und die Nieren (hepatorenales Syndrom) seit langem bekannte und gefürchtete Komplikationen im Krankheitsverlauf.
Wie global jedoch die Veränderungen im Körper bei Leberzirrhose sind, zeigen am besten die schon seit altersher für die Diagnose wichtigen Leberhautzeichen "Palmarerythem", "Weißnägel", "Lacklippen", "Teleangiektasien" und "Gefäßspinnen". Bis in die äußerste Körperperipherie - die kleinsten Gefäßnetze der Haut - manifestieren sich hier die extrahepatischen Folgen der Leberzirrhose, wobei die Häufigkeit der Hauterscheinungen parallel zur Stärke des zirrhotischen Umbaus und der Entstehung einer Druckerhöhung im Pfortadersystem zunimmt (Müting 1985). Diese Phänomene im Bereich der Mikrozirkulation sind aber sozusagen nur die sichtbare Spitze des Eisberges "Herz/Kreislaufsystem", denn die Umstellungen betreffen sowohl die allgemeine Hämodynamik als auch einzelne Gefäßregionen.
Den allgemeinen Kreislaufzustand bei Leberzirrhose charakterisieren folgende Parameter: ein gesteigertes Herzzeitvolumen (Abelmann 1955, Murray 1958, Kontos 1964), ein erhöhtes Plasma- und Blutvolumen (Eisenberg 1956, Murray 1958, Liebermann 1967, Liehr 1975), eine verkürzte Blutumlaufzeit (Hegglin 1962, Schneider 1963, Gordon 1972) und ein herabgesetzter totaler peripherer Widerstand (Claypool 1957, Kontos 1964, Baltzer 1973). Deshalb werden die genannten Beobachtungen auch häufig unter den Begriff "Hyperzirkulatorisches Syndrom" subsumiert (Martini 1972, Liehr 1973).

In den speziellen Abschnitten des Körperkreislaufes variieren die Befunde je nach beobachteter Körperregion. Während z.B. an den Extremitäten überwiegend Durchblutungssteigerungen nachgewiesen wurden (Martini 1956, Silverstein 1956, Kontos 1964, Klassen 1969), ist die Durchblutung der Nieren deutlich eingeschränkt (Lancestremere 1962, Tristani 1967, Epstein 1970, Merkel 1982). Außer der Quantität der Durchblutung fällt jedoch zusätzlich eine abnorme Verteilung des Blutstromes auf. An der oberen Extremität beobachtete Kontos 1964, daß die Verteilung der Mehrdurchblutung auf die Muskulatur bzw. Haut von Unterarm und Hand starken interindividuellen Schwankungen unterworfen ist. Die Nierendurchblutung bei fortgeschrittener Leberzirrhose kennzeichnet eine Minderperfusion der Rinde bei gleichzeitiger Mehrperfusion des Markes (Epstein 1970, Merkel 1982), wodurch es zu den typischen Funktionseinschränkungen des hepatorenalen Syndroms kommt (Glomeruläre Filtrationsrate sinkt, verminderte Na^+-Extraktion bei Hyperosmolarität des Urins, Azotämie). Welcher pathogenetische Mechanismus dieser Blutumverteilung in der Niere zugrunde liegt, ist letztlich unklar. Eine aktive Vasokonstriktion in der Nierenrinde wird von Epstein 1970 hervorgehoben und als funktioneller, da voll reversibler Vorgang beurteilt. Auf Grund der Tatsache, daß sich nach intrarenaler Applikation von α-Sympathikolytika die renale Hämodynamik nicht verändert, schließt er einen Einfluß des sympathischen Nervensystems aus. Andere Autoren hingegen (Henriksen 1981, Gatta 1982) sehen gerade in der gesteigerten sympathischen Aktivität - die Noradrenalin-Konzentration in den Nierenvenen ist erhöht - die entscheidende Ursache für die renale Vasokonstriktion. Messungen der Katecholamin- Konzentrationen im peripheren Venenblut zeigen ebenfalls erhöhte Spiegel für Noradrenalin (Henriksen 1981, Hörtnagel 1984). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß sich Störungen der reflektorischen Vasokonstriktion an den Unterarmgefäßen nach Induktion eines Sympathikotonus finden (Lunzer 1973). Trotz der kontroversen Meinungen in bezug auf die Rolle des autonomen Nervensystems ist die Störung der

Vasomotorik als Ansatzpunkt allen Autoren gemeinsam.
In einem weiteren wichtigen Areal - der Lunge - beschreibt Daoud 1972 einen Verlust der reflektorischen Gefäßregulation, da der normale Druckanstieg in den Pulmonalarterien unter Hypoxie bei Patienten mit Leberzirrhose ausbleibt. Gerade für den pulmonalen Gasaustausch müssen aber die reflektorischen Mechanismen, die zu einer adäquaten Verteilung des Blutes auf die Kapillaren der Alveolarwände führen, von hervorragender Bedeutung sein. Aus diesem Blickwinkel betrachtet, erstaunt es nicht, daß Störungen des Ventilations/Perfusionsverhältnisses in den unteren Lungenabschnitten nachgewiesen wurden (Ruff 1971).
Verschiedene andere Faktoren sind jedoch in der Beschreibung der gestörten Lungenfunktion zu berücksichtigen. Zunächst ist bei Patienten mit Leberzirrhose eine verminderte Aufsättigung des arteriellen Blutes mit Sauerstoff bekannt, für die u.a. eine vermehrte venöse Beimischung durch arteriovenöse Anastomosen (portopulmonal oder intrapulmonal) verantwortlich gemacht werden (Williams 1960, Hutchinson 1968, Rutishauer 1972, Trewby 1976). Die Existenz solcher arteriovenöser Kurzschlüsse konnte in einigen Fällen gesichert werden, ist aber als konstantes, makroskopisch sichtbares Phänomen nicht nachweisbar und daher als alleiniger Auslöser der verminderten O_2-Aufsättigung schwer vorstellbar. Auf präkapillärer Ebene sind intrapulmonale a-v-Verbindungen nach Untersuchungen von Schomerus 1978 mit radioaktivmarkierten Albuminpartikeln ebenfalls unwahrscheinlich. Deshalb wurde von Schomerus 1978 die Ursache für die eingeschränkte arterielle Oxygenierung besonders im Alveolar/Kapillarbereich gesucht. Nachdem bereits Ruff 1971 eine deutliche Minderung der Diffusioskapazität in der Lunge bei Patienten mit Leberzirrhose festgestellt hatte, konnte Schomerus 1978 die erheblichen Diffusionsstörungen für Sauerstoff und Kohlenmonoxyd bestätigen. Aus den Messungen schloß er, daß die verminderte Diffusionskapazität u.a. auf eine Abnahme der alveolärkapillären Kontaktfläche zurückzuführen ist, und erklärte diese durch eine unphysiologische Erweiterung der Kapillaren

in Teilen der Lunge im Zusammenhang mit einem verminderten Gefäßtonus. Da die Diffusionsstörungen jedoch nicht so ausgeprägt waren, daß sie in Ruhe zu einer Hypoxämie führten, die die Gesundheit der Patienten gefährdete, wurden Untersuchungen bei Belastung vorgenommen. Diese bestätigten die Relevanz der Diffusionsstörungen für den pulmonalen Gasaustausch, konnten allerdings nicht allein die erhebliche Minderung der maximalen Sauerstoffaufnahme und eine ausgesprochen schlechte Atemökonomie erklären (Huber 1980). Deshalb wurde ein Zusammenwirken mit Veränderungen in den peripheren Gefäßgebieten vermutet.

Tatsächlich ist es in Anbetracht der oben beschriebenen hämodynamischen und vasculären Phänomene einerseits und der pulmonalen Störungen andererseits naheliegend anzunehmen, daß auch der periphere Gasaustausch bei Patienten mit Leberzirrhose beeinträchtigt ist. Eine Möglichkeit, direkten Einblick in die periphere Versorgung mit Sauerstoff zu gewinnen, bietet die Messung des Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) im Gewebe (Kessler 1966, Lübbers 1981). Dabei wird durch die Registrierung vieler lokaler Einzelwerte des pO_2 ein repräsentatives Bild der momentanen Gewebeoxygenierung geliefert. Erste Untersuchungen zur Gewebeoxygenierung bei Patienten mit Leberzirrhose zeigen folgende Ergebnisse (Fleckenstein 1984):

- der Sauerstoffpartialdruck im Muskelgewebe ist bereits unter Raumluft/Ruhebedingungen stadienabhängig angehoben,
- ein erhöhtes inspiratorisches Sauerstoffangebot bewirkt keinen entsprechenden Anstieg des Gewebe-pO_2, wie er bei einem vergleichbaren Kontrollkollektiv lebergesunder Patienten beobachtet wurde.

Diese deutlichen Hinweise auf einen veränderten peripheren Gasaustausch sind der Grund dafür, in der vorliegenden Arbeit am tierexperimentellen Modell das Ausmaß und die Pathogenese der Störungen näher zu untersuchen.

2. Grundlagen des tierexperimentellen Modells

Die operative Anlage einer "portokavalen End-zu-Seit Anastomose (PCA)" bei der lebergesunden Ratte bewirkt, daß das gesamte portalvenöse Blut direkt dem Körperkreislauf zugeleitet wird. Auf diese Weise gelangen Substanzen aus dem Magen-Darm-Trakt ohne vorherige Passage des "Entgiftungsfilters Leber" bis in die Körperperipherie. Zusätzlich zu dieser chronischen Intoxikation bedeutet der totale Ausschluß der Leber von der Durchblutung mit portalvenösem Blut einen schwerwiegenden Eingriff in die Körperhomöostase, so daß es zu zahlreichen Stoffwechselstörungen kommt. Bei der Ratte beträgt der Anteil des Pfortaderblutes an der Gesamtleberdurchblutung 85-90% (beim Menschen ca. 65%), weshalb sich der Entzug des portalvenösen Blutes besonders stark bemerkbar macht (Hirner 1980).
Zur besseren Übersicht werden die Auswirkungen der PCA bei der Ratte in tabellarischer Form dargestellt, wobei gleichzeitig eine entsprechende Zusammenstellung der Veränderungen von Patienten mit Leberzirrhose erfolgt (siehe Tab.1). Beim Vergleich zwischen Tiermodell und humaner Leberzirrhose fällt die weitgehende, wenn auch nicht vollständige Übereinstimmung in den Befunden auf. Die Parallelität in der Leberfunktionsbeeinträchtigung läßt verstehen, warum die operative Anlage einer PCA weltweit dazu benutzt wird, die Bedingungen einer chronischen Leberinsuffizienz zu erzeugen (Hirner 1980).
Für die Anwendung des Modells PCA bei dieser Untersuchung ist vor allem das gleichsinnige Verhalten der hämodynamischen Parameter wichtigste Vorraussetzung, so daß sich bei der Ratte mit PCA ein dem hyperzirkulatorischen Syndrom von Patienten mit Leberzirrhose vergleichbarer Kreislaufzustand einstellt. Liehr 1976 konnte darüber hinaus zeigen, daß sich ein solches hyperzirkulatorisches Syndrom genau dann ausbildet, wenn portalvenöses Blut dem Körperkreislauf zufließt. Es ist also weder eine primäre Lebererkrankung noch eine portale Druckerhöhung notwendig, um die zirkulatorischen Veränderungen der Leberzirrhose experimentell nachzuvollziehen.

Die Annahme, auch den peripheren Gasaustausch von Patienten mit Leberzirrhose mit den Befunden an dem Tiermodell PCA vergleichen zu können, wird durch erste Messungen des Sauerstoffpartialdruckes in der Muskulatur der Ratte unterstützt. Heinrich 1984 fand den gleichen Anstieg des pO_2 im Muskelgewebe unter Ruhebedingungen, der auch bei den Patienten mit Leberzirrhose beobachtet wurde. Die pO_2-Erhöhung zeigte einen zeitlich gestaffelten Verlauf mit einem Maximum in der frühen postoperativen Phase bei allmählichem Wiederabfall im weiteren postoperativen Verlauf.

Tab.1 : Übersicht allgemeiner und organspezifischer Veränderungen bei PCA (Ratte) im Vergleich zu Veränderungen bei humaner Leberzirrhose

	PCA(Ratte)	Leberzirrhose(Mensch)
allgemeine Hämodynamik (Liehr 1975, 1976)		
Herzminutenvolumen :	Anstieg (35%)	Anstieg
Blutvolumen :	Anstieg (25%)	Anstieg
Blutzirkulationszeit :	Abnahme (14%)	Abnahme
art. Mitteldruck :	Abnahme (40%)	Abnahme (n.s.)
totaler peripherer Widerstand :	Abnahme (40%)	Abnahme
allgemeiner Stoffwechsel (Brown 1964, Ossenberg 1973, Siegenthaler 1980, 1984)		
Kohlenhydrate :	verminderte Glucosetoleranz Erhöhung des Serum-insulinspiegels	pathologische Glucosetoleranz (ca. 50% der Fälle), hepatogener Diabetes (10-15% der Fälle), periphere Insulinresistenz
Fette :	Abnahme des Cholesterin, der Triglyceride und der Gesamtfette, nach oraler Fettbelastung fehlende Hyperlipidämie	Absinken der ß-Lipoproteinsynthese führt zur Insuffizienz des Lipoidtransportes
Proteine/Aminosäuren :	Abnahme der Albumine, ß-Lipoproteine, Threonin, Alanin, Serin, Valin und Lysin Zunahme der α- und γ-Globuline, Histidin und Arginin	Abnahme der Albumine, ß-Lipoproteine rel. Abnahme Valin, Leucin, Isoleucin Zunahme der γ-Globuline (v.a. IgG)

Fortsetzung Tab.1 :

	PCA(Ratte)	Leberzirrhose(Mensch)
Hormone :	Anhäufung von Östrogenen in: Hypophysenvorderlappen, Hypothalamus, Hirnrinde, Herz und Serum; testikuläre und ovarielle Atrophie	erhöhte Östrogenausscheidung im Urin, verminderte Androgenausscheidung; Gynäkomastie, weiblicher Behaarungstyp, Hodenatrophie
Blutbild (Hirner 1980, Siegenthaler 1984)		
Leukozyten :	leichter Abfall	Leukopenie
Thrombozyten :	Abfall (50%)	Thrombopenie makrozytäre Anämie
Leber (Zelder 1972, Lauterburg 1976, Liehr 1976, Hirner 1980, Hahn 1980, Siegenthaler 1980, 1984)		
Gewicht :	Abnahme (61%)	Frühstadium und kompensierte Zirrhose meist Hepatomegalie; dekompensiertes Stadium meist verkleinerte Leber
Gesamtblutfluß :	Abnahme (62%)	Abnahme
arteria hepatica :	Zunahme (141%)	Zunahme
Histologie :	Atrophie, fettige Degeneration, Zellnekrosen und Glykogenschwund (untersucherabhängig)	Parenchymnekrosen, Regenerationsadenome, diffuse Fibrose mit Ausbildung von Pseudolobuli (stadienabhängig)
Funktion :	Bromsulphalein-Test reduziert (66%), Galaktose-Eliminationskapazität reduziert (37%)	Bromsulphalein-Test und Galaktose-Eliminationskapazität pathologisch
Enzyme :	GOT-Anstieg (100%), GPT-Anstieg (30%), Glykolyse-Zunahme (30%), Pentose-Phosphat-Shunt-Zunahme (30%), Cytochrom C-Reduktase-Abfall (50%)	GOT- und GPT-Zunahme, GOT stärker erhöht als GPT (de Ritis-Quotient > 1)

Fortsetzung Tab.1 :

	PCA(Ratte)	Leberzirrhose(Mensch)
Niere (Lauterburg 1976, Grün 1976, 1984)		
allgemein :	Polyurie, GFR-Zunahme	Oligurie, GFR-Abnahme
Urinosmolarität :	Abnahme	Zunahme
Na^+-Extraktion :	Abnahme	Abnahme
Nierendurchblutung :	Zunahme	Abnahme
Durchblutungs-umverteilung :	von Rinde zu Mark	von Rinde zu Mark
Gehirn (Kühn 1958, Fazekas 1965, Cavanagh 1972, Eklöf 1974, Funovics 1975, Grange 1975, Rasenack 1981, Martin 1983, Schomerus 1984)		
EEG :	Verlangsamung des Grundrhythmus, Zunahme der ϑ-Wellen, Abnahme der α-Wellen	stadienabhängig: a) Verlangsamung des Grundrhythmus b) Zunahme der ϑ- und δ-Wellen unter Verdrängung des α-Rhythmus c) Koma: "spike wave"-Pseudoparoxysmen
Motorik :	herabgesetzte Aktivität, Ataxie, erhöhter Muskeltonus	stadienabhängig: Abnahme der Aktivität, Hypomimie, Muskelrigidität
Histologie, Großhirn :	Ganglienzellen: Schwund der Nissl-Substanz, Vakuolisierung des Zytoplasmas, Nekrosen; Glia: Veränderungen in Richtung Alzheimer Typ 2	Ganglienzellen: Verfettung und Ausfälle (v.a. Globus pallidus), perivasculäre Gewebsschäden (Status spongiosus); Glia: Proliferationen im Bereich der Kleinhirnkerne
Histologie, Kleinhirn:	Verlust der Purkinjezellen, lokale Vakuolisierung (Stratum moleculare), Ganglienzellpyknosen	Ganglienzellverfettung (Nucleus dendatus), Glia-Proliferationen im Bereich der Kleinhirnkerne

Fortsetzung Tab.1 :

		PCA(Ratte)	Leberzirrhose(Mensch)
Gehirn			
Aminosäuren und Metabolite	:	Konzentrationserhöhung von Tryptophan, Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure, Glutamin, Tyrosin und Octopamin	Konzentrationserhöhung von Serotonin, Glutamin, α-Ketoglutarat, aromatischen Aminosäuren (v.a. Phenylalanin und Tyrosin), Ammoniak und Mercaptane (entstehen durch bakterielle Hydrolyse aus Methionin)
Oxydationsvorgänge	:	reduzierter O_2-Umsatz	reduzierter O_2- und Glucose-Umsatz

3. Fragestellung

Die bisherigen Ergebnisse zur Gewebeoxygenierung von Ratten mit PCA lassen folgende Fragen ungeklärt:

1. Ist die Erhöhung des pO_2 unter Ruhebedingungen lediglich die Folge der allgemeinen hämodynamischen Umstellungen (hyperzirkulatorisches Syndrom), oder gibt es Hinweise für Störungen in der Peripherie selbst?

2. Wird die Effektivität des Sauerstofftransportes zum Gewebe überhaupt durch die veränderte Gewebeoxygenierung gefährdet, und, wenn ja, welches Ausmaß erreicht die mögliche Beeinträchtigung?

Deutliche Zeichen inadäquater Sauerstoffversorgung treten häufig erst bei einer Steigerung des Sauerstoffbedarfs auf. Eine solche Steigerung des Sauerstoffbedarfs - bei der Ratte mit PCA durch definierte Muskelreizung herbeigeführt - könnte daher Störungen im peripheren Gasaustausch aufdecken.

4. Material und Methoden

4.1. Versuchstiere

Sechsunddreißig weibliche Ratten vom Sprague-Dawley-Stamm wurden über einen Zeitraum von neun Monaten untersucht. Bei der Lieferung der Tiere lag das durchschnittliche Alter bei 44 Tagen, das mittlere Gewicht betrug ca. 130 Gramm. Die Tierhaltung erfolgte bei einer Raumtemperatur von 21°C, konstanter Luftfeuchtigkeit und normalem Tag/Nachtrhythmus in Käfigen mit je zwei Individuen. Zur Fütterung wurde standardisierte Altromin-Nahrung ad libitum gegeben.

4.2. Operationen

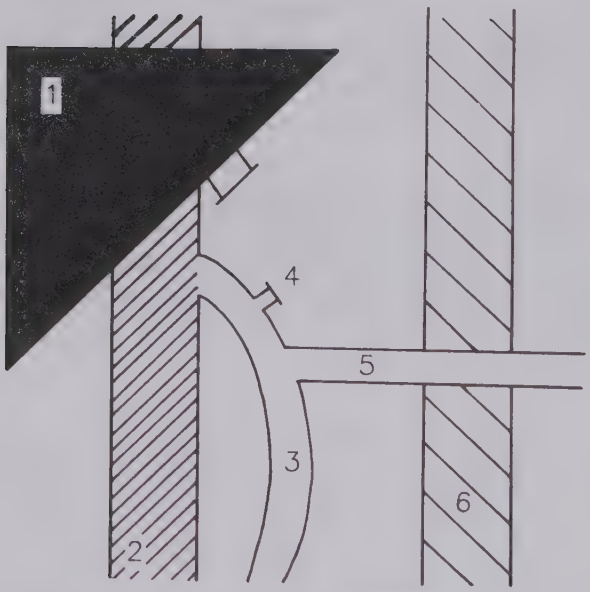
Nach einer Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche kamen vierundzwanzig der Tiere im Laufe von zwei Wochen zur Operation, die übrigen zwölf dienten als vergleichbares Kontrollkollektiv. Die Operationen erfolgten grundsätzlich morgens.

4.2.1. PCA-OP

Die portokavale End-zu-Seit Anastomose erfolgte in Anlehnung an die von Lee und Fisher 1961 entwickelte, von Bismuth 1963 modifizierte Operationstechnik. Bei relativ geringer Mortalitätsrate ist dabei die Durchgängigkeit der Anastomose für mehr als sieben Monate gesichert. In einer kurzen Zusammenfassung die wichtigsten Operationsschritte (vergleiche dazu Abb.1):
Nach medianer Laparatomie von der Symphyse bis zum sternum wird das Darmkonvolut aus dem Abdomen heraus in ein mit NaCl angefeuchtetes Tuch gelagert. Die als erste nahe dem Leberhilus in die Pfortader einmündende v.gastro-/prancreaticoduodenalis wird aufgesucht, doppelt unterbunden und durchtrennt. Zwischen Ligaturstelle und Leberhilus schlingt man die Pfortader an, ohne diese bereits zu unterbinden. Distal vom Leberansatz, proximal der v.renalis dextra, wird ein Teil der v.cava parallel zur Venenwand abgeklemmt und in

PORTOKAVALE END–ZU–SEIT

ANASTOMOSE



Portokavale End–zu–Seit Anastomose

1. Leber, 2. V.cava, 3. V.portae,
4. V.gastro–duodenalis, 5. V.lienalis, 6. Aorta

Abb.1 : Skizze, PCA-OP.

Längsrichtung eingeschnitten; die Kontinuität des Blutstromes bleibt also erhalten. Anschließend erfolgt die Abklemmung der Pfortader vor dem Abgang der v.lienalis und die Unterbindung am Leberhilus mit der oben genannten Schlinge. Nach kurzer erneuter Öffnung der Pfortaderklemme wird die Wand des nun prall gefüllten Gefäßes bis zum halben Durchmesser transversal eingeschnitten.
Die Verbindung beider Gefäßlumina geschieht mit Hilfe einer einstülpenden Nahttechnik: der erste Führungsfaden durchsticht von innen nach außen den distalen Wundwinkel der Pfortader, der zweite Führungsfaden von der Gefäßrückseite her den proximalen Wundwinkel von außen nach innen. Eine fortlaufende Naht des ersten Führungsfadens verbindet Pfortaderende und seitliche v.cava-Öffnung, wobei im Wechsel von distal nach proximal die hintere Wand der v.cava von außen nach innen, die Pfortaderwand von innen nach außen durchstochen wird. Mit dem zweiten Führungsfaden durchsticht man von innen nach außen den proximalen Wundwinkel der v.cava-Öffnung und verknotet ihn mit seinem eigenen Ende. Danach durchtrennt man die Pfortader vollständig und adaptiert durch Zug am ersten Führungsfaden die bereits vernähten Wundränder. Die beiden Führungsfäden werden jetzt am proximalen Winkel der Anastomose verknotet. Mit dem zweiten Führungsfaden werden schließlich die beiden übrigen Gefäßwände durch Stiche in das Pfortaderende von außen nach innen und die v.cava-Öffnung von innen nach außen verbunden. Nach dem letzten Stich genau in den distalen Wundwinkel der v.cava-Öffnung beendet man die Naht durch einen lockeren Knoten mit dem ersten Führungsfaden. Die Pfortader- und v.cava-Klemme werden vorsichtig gelöst und die Anastomose freigegeben. Einzelknopfnähte, die Fascie, Muskulatur und Haut fassend, verschließen das Abdomen nach der Rückführung des Darmkonvolutes. Die maximale Abklemmzeit der Pfortader beträgt zehn Minuten, die durchschnittliche Operationszeit ca. fünfundvierzig Minuten.

4.2.2. SHAM-OP

Jeder gelungenen PCA-OP folgt nach ca. vierundzwanzig Stunden die Scheinoperation einer weiteren Ratte. Operationsvorbereitung und -verlauf sind bis zur Ligatur der v.gastro-/prancreaticoduodenalis identisch mit der PCA-OP. Daran schließt sich jedoch lediglich das Abklemmen der Pfortader an, um den Blutstau bei der PCA-OP nachzuvollziehen. Nach ca. zehn Minuten wird die Pfortaderklemme wieder abgenommen, das Darmkonvolut zurückverlagert und die Wundversorgung, wie oben beschrieben, durchgeführt.

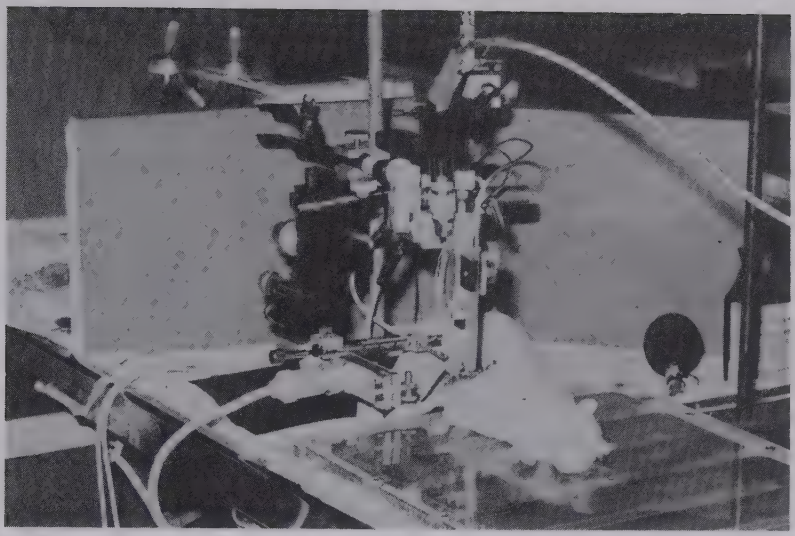
4.3.1. Muskelreizung

Der von einem Reizgenerator produzierte Rechteckimpuls wird über Silberdrahtelektroden (Stärke: 1mm) direkt an die Muskulatur geleitet. Als Isolierung dient ein 0,5 mm starker Polyäthylenschlauch, der die Elektroden unter Aussparung der Kontaktstellen am Reizgenerator und an der Muskulatur sonst vollständig umgibt. Um das exakte Aufsetzen auf den Muskel zu gewährleisten, werden die Reizelektroden in Glasröhren (Durchmesser: 3mm, Länge: 10cm) stabilisiert und an einem dreidimensional beweglichen Mikromanipulator fixiert. Die Überwachung des Reizsignales erfolgt über ein Oszilloskop.

4.3.2. Messung des Kontraktionserfolges

Auf die anatomischen Verhältnisse der Ratte abgestimmt, wurde eine Einspannungsapperatur für den m.biceps femoris konstruiert (s. Abb.2). Fixationspunkte sind zwei Muskelhaken. Jede Bewegung des ersten Muskelhaken führt zur Auslenkung eines Dehnungsmeßstreifen am "Force-Displacement-Transducer". Diese Auslenkung bzw. der elektrische Impuls nach Transformation und Impedanzwandlung bewirken einen entsprechenden Ausschlag eines Ein-Kanal-Papierschreibers (s. Abb.3). Der zweite Muskelhaken ist mit dem Ausleger einer Mikrometerschiene verbunden. Die zugehörige Mikrometerschraube ermöglicht das Einstellen einer konstanten Muskelvordehnung. Die meßtechnische Anordnung gestattet nur die Kontrolle isometrischer Kontraktionen.

Abb.2 :



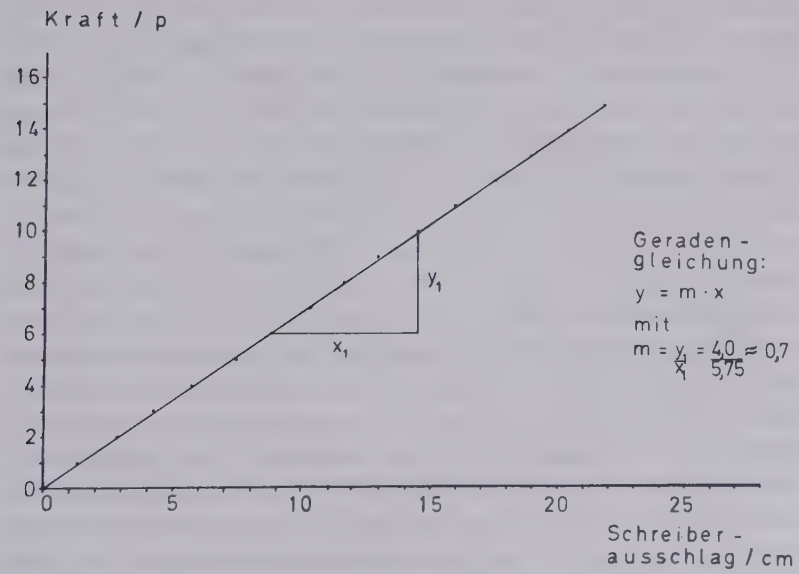


Abb.3 : Eichkurve des Force-Displacement-Transducer (FDT).

4.4. pO_2-Messung

Die pO_2-Bestimmung mit Hilfe von Pt-Elektroden, z.B. vom Typ der Mehrdrahtoberflächenelektrode (MDO) nach Kessler und Lübbers 1966, basiert auf der polarographischen Analyse des Sauerstoffs. Eine oder mehrere Platinelektroden und die Bezugselektrode (Ag/AgCl) sind von einem Elektrolyten (z.B. KCl-Lösung) umgeben. Bei Anlegen einer negativen Spannung an die Platinelektrode findet eine elektrochemische Reduktion statt, sobald O_2 an die Pt-Oberfläche gelangt. Je nach vorherrschendem Milieu ergibt sich für die ablaufende Reaktion folgende Gleichung:

in saurer Lösung: $O_2 + 4H^+ + 4e^- \leftrightarrows 2\ H_2O$

in neutraler und alkalischer Lösg.: $O_2 + 2\ H_2O + 4e^- \leftrightarrows 4\ OH^-$

Sichtbares Resultat der O_2-Reduktion ist der dadurch entstehende Stromfluß in einem Meßkreis (s. Abb.4).
Die Pt-Elektrode verbraucht während der Messung also ständig Sauerstoff. Der dadurch verursachte Gradient in der O_2-Molekülverteilung und die damit zusammenhängende pO_2-Verteilung im Meßmedium versuchen sich auszugleichen. Es entsteht ein Partikelfluß zur Pt-Elektrode hin, der mit zunehmender Spannung steigt, bis sämtliche O_2-Moleküle, die an die Elektrodenoberfläche gelangen, sofort reduziert werden. Die Anzahl der O_2-Moleküle und somit der pO_2 an der Pt-Oberfläche ist dann gleich null. Von diesem Spannungswert an bleibt in einem gewissen Intervall, der sogenannten Polarisationssstufe, der O_2-Partikelfluß zur Elektrodenoberfläche praktisch von der angelegten Spannung unabhängig. In dem Bereich (für die MDO: 600-800 mV) wird daher der Reduktionsstrom ausschließlich von der Menge der nachdiffundierenden O_2-Moleküle bestimmt und dann auch als "Diffusionsgrenzstrom" bezeichnet. Da die Größe der Diffusion von der O_2-Partialdruckdifferenz zwischen Elektrodenoberfläche und Lösung bzw. Gewebe abhängig ist, verhält sich der Diffusionsgrenzstrom zum vorliegenden pO_2 proportional.

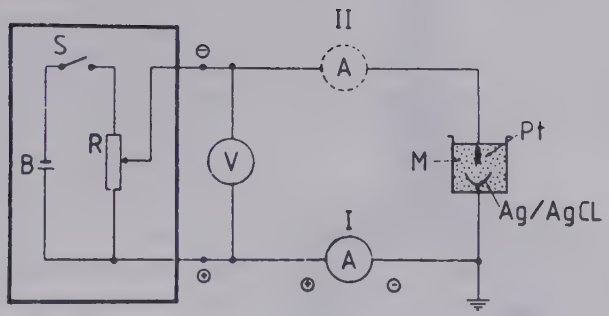


Abb.4 : Meßkreis zur polarographischen Messung des Sauerstoffpartialdruckes. Mit der Spannungsquelle wird die Polarisationsspannung V erzeugt, die an dem Widerstand R abgegriffen werden kann. Die Polarisationsspannung wird an die Meßzelle M gelegt, die aus Platinelektrode (Pt), Elektrolyt und Bezugselektrode (Ag/AgCl) besteht. Den jeweils fließenden Strom zeigt das Instrument A an, das sich entweder bei I oder II befindet. In Stellung I läßt sich der eine Pol von Instrument A erden.
A = Strommeßgerät; B = Batterie; M = polarographische Meßzelle; R = Spannungsteiler; S = Schalter; U = Spannungsquelle; V = Spannungsmeßgerät.
(entnommen aus: Hauss 1982)

Die Besonderheit der MDO nach Kessler und Lübbers (s. Abb. 5) besteht darin, daß acht Pt-Elektroden gleichzeitig zur pO_2-Messung genutzt werden. Hochohmig voneinander isoliert, sind die Pt-Drähte in einem Glaskörper eingeschmolzen und werden einzeln herausgeführt. Jede Pt-Elektrode für sich hat einen hemisphärischen Einzugsbereich von 30 µm. Durch einen gemeinsamen Elektrolytraum mit 0,2 molarer KCl-Lösung werden die acht Elektroden mit der ringförmigen Ag/AgCl-Bezugselektrode verbunden. Die pO_2-Messung (Reduktion der O_2-Moleküle) findet

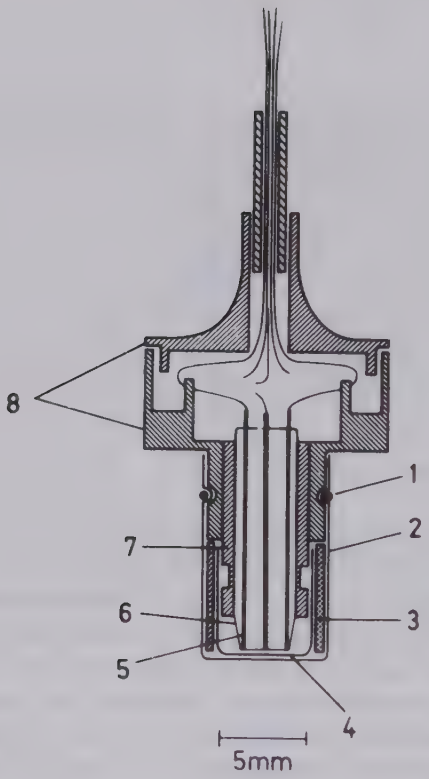


Abb.5 : Schematischer Aufbau der Mehrdrahtoberflächenelektrode (MDO)

1 O-Ring
2 Teflon-Membran
3 Cuprophan^{R}-Haltering
4 Cuprophan^{R}-Membran
5 15 µm Platin-Kathode
6 Glaskörper
7 Ag/AgCl-Anode
8 Elektrodengehäuse

(entnommen aus: Hauss 1982)

hinter einer gut O_2-durchlässigen Teflon-Membran (12 µm stark) statt (Clark-Prinzip). Einmal ist dadurch garantiert, daß die Reduktion stets im gleichen Medium, also unabhängig von den Eigenschaften des Meßmediums, abläuft. Zum anderen schafft die Membran einen definierten Abstand zwischen Pt-Elektrodenoberfläche und Meßmedium. Durch das Einziehen einer Cuprophan-Membran (12 µm stark) wird die Diffusionsstrecke

zwischen der Teflon-Membran und den Pt-Drähten zusätzlich stabilisiert, obwohl die Empfindlichkeit der Meßanordnung dadurch geringfügig herabgesetzt wird. Weiterhin verbessert die Cuprophan-Membran die katalytischen Eigenschaften der Pt-Oberfläche und verringert den Fehler in der Messung, der durch seitliche Diffusion von O_2 an die Pt-Elektroden entstehen könnte.
Die Herstellung der Elektrolytkammer der MDO mit den entsprechenden Membranen muß vor jeder Meßserie neu vorgenommen werden (vergleiche im Folgenden Abb.5). Nach einem Reinigungsschliff an siliciumcarbidgetränktem Naßholz wird der Glaskörper der MDO (6) und die Elektrodenoberfläche sorgfältig mit aqua dest. abgespült und getrocknet. Dann werden zunächst die Cuprophan- und die Teflon-Membran in ca. 3x3 cm große Stücke zurechtgeschnitten. Das Cuprophanstück wird in einer mit 0,2 molarer KCl-Lösung gefüllten Petri-Schale eingelegt, die Teflon-Membran hingegen in einer zweiten staubfreien Petri-Schale aufbewahrt. Mit einer Pinzette wird die Cuprophan-Membran (4) über die Elektrodenseite des MDO-Glaskörpers (6) gelegt und mit einem Cuprophan-Haltering (3) faltenlos darauf fixiert. In die durch die überstehenden Kanten des Streifringes (3) entstehende Mulde wird ein Tropfen 0,2 molarer KCl-Lösung gegeben und darüber sofort die vorbereitete Teflon-Membran (2) gestülpt. Zur Fixierung dieser Membran am Glaskörper der MDO (6) dient ein Gummiring (O-Ring). Schließlich werden die den O-Ring (1) überragenden Membranabschnitte entfernt und die Teflon-Membranoberfläche mit unvergälltem Alkohol gereinigt.

Durch den Meßvorgang an jeder der acht Pt-Elektroden der MDO wird ein bestimmter Reduktionsstrom im Bereich von 6-14 x 10^{-12} A/1 mmHg pO_2 induziert. Diese Meßströme gelangen - streng voneinander isoliert - zu einem 8-Kanal-Trenn- und Vorverstärker und werden dort von einem Analog/Digitalwandler in jeder zweiten Sekunde der Meßperiode abgefragt. Zur weiteren Datenverarbeitung, z.B. zu pO_2-Absolutwerten dient

ein systemintegrierter Digitalrechner, der mit einem Bildschirm, einem Drucker und einem Doppeldiskettenlaufwerk als Archivierungsspeicher ausgestattet ist (s.Abb.6). Auf diese Weise wird sowohl die kontinuierliche Bildschirmüberwachung als auch die punktuelle Registrierung der pO_2-Werte jeder der acht Elektroden der MDO möglich. Letztere erfolgt vor-

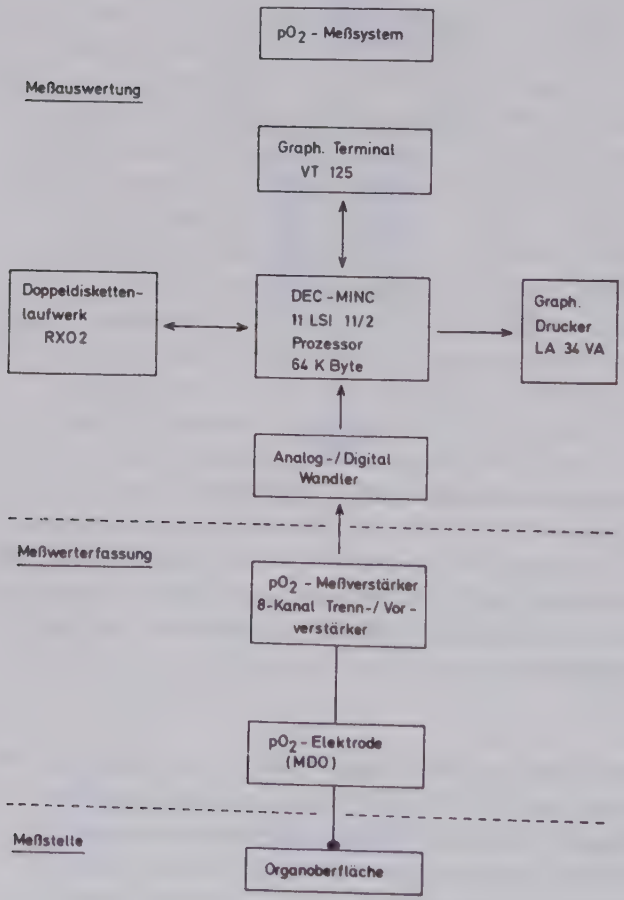


Abb.6 : pO_2-Meß- und Auswertsystem, Übersichtsskizze.

wiegend in Form sogenannter pO_2-Histogramme, d.h. aus mindestens hundert Einzelwerten wird die statistische Verteilung des lokalen pO_2 im Gewebe ermittelt. An einem entsprechenden Diagramm, das die pO_2-Werte ihrer relativen Häufigkeit gemäß bestimmten pO_2-Klassen zuordnet, kann die Qualität der Sauerstoffversorgung im Gewebe schnell beurteilt werden. Ein normales, physiologisches Histogramm erfüllt folgende Bedingungen:

1. Entsprechend der räumlich inhomogenen O_2-Druckverteilung im Gewebe besteht eine ebenfalls inhomogene statistische Anordnung der gemessenen pO_2-Drucke um einen Mittelwert.
2. Die Konfiguration eines physiologischen Histogramms zeigt annähernd eine Glockenform im Sinne einer Gaußschen Normalverteilung.
3. Anoxische Bezirke fehlen, obwohl die niedrigsten pO_2-Werte bei null liegen können.

Störungen der lokalen Sauerstoffversorgung manifestieren sich im pO_2-Histogramm unterschiedlich. Eine Verschlechterung der Versorgungssituation wird durch eine Zunahme der niedrigen pO_2-Werte angezeigt, d.h. das physiologische, glockenförmige Histogramm wird insgesamt nach links verschoben. Kessler 1966 beurteilt darüber hinaus den Grad der Störung, indem er die Histogramme danach differenziert, ob anoxische bzw. anoxienahe pO_2-Werte auftreten oder nicht. Bei hochgradigen Hypoxiezuständen können die tiefen pO_2-Werte so zunehmen, daß die niedrigste pO_2-Klasse zur häufigsten wird (extreme Linksverschiebung des pO_2-Histogramms). Tritt dagegen ein O_2-Mehrangebot an das Gewebe auf, so resultiert daraus eine Rechtsverschiebung zu höheren pO_2-Werten.
(Zusammenstellung der pO_2-Meßmethode nach Grunewald 1966, Kessler 1978, Hauss 1982).

Wichtige Merkmale in der Beurteilung eines pO_2-Histogramms können also sowohl die Konfiguration als auch der pO_2-Mittelwert, die pO_2-Minima und -Maxima sein. Für den

statistischen Vergleich der pO_2-Histogramme wurde in dieser Untersuchung der "student-t-Test" angewandt, in den die pO_2-Mittelwerte und Standardabweichungen eingehen. Als "n" wurde die Anzahl der Versuchstiere jeder Meßgruppe eingesetzt.

4.5. Versuchsaufbau

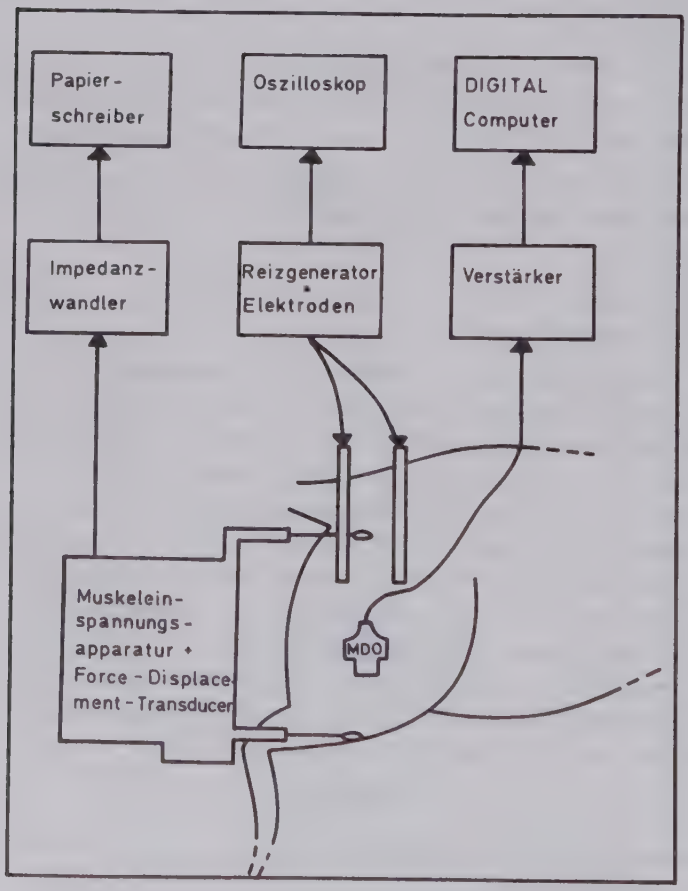


Abb.7 : Skizze, Versuchsaufbau der pO_2-Messung bei gleichzeitiger, direkter, elektrischer Muskelreizung und Reizerfolgkontrolle (Details s. 4.6.).

4.6. Versuchsdurchführung: pO_2-Messung bei Muskelreizung

4.6.1. Vorbereitende Maßnahmen

Die MDO wird nach Vorschrift zusammengesetzt (s.o.) und läuft über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten in 10% O_2/90% N_2-Gasgemisch ein. Zu jeder pO_2-Messung sind Vor- und Nacheichungen der MDO erforderlich, da sich ihre Stabilität im Verlauf einer Meßperiode ändern kann (Drift). Deshalb werden Zwei-Punkt-Eichungen durchgeführt, indem die Meßwerte der MDO zunächst nach drei Minuten in 10% O_2/ 90% N_2-Gasgemisch, dann nach drei Minuten in 100% N_2-Gas registriert und abgespeichert werden.

Während der ersten Eichung der MDO wird die Ätherinhalationsnarkose des Versuchstieres in einem geschlossenen Glasstandzylinder eingeleitet. Sobald das Tier völlig relaxiert sowie gut analgesiert ist, wird es gewogen und das Präperationsfeld im Bereich des m.biceps femoris rasiert. Durch kontinuierliche Gaben kleiner Äthermengen während des Versuches wird ein "steady state" der Äthernarkose aufrechterhalten. Zum Zeitpunkt der Histogrammaufnahmen erfolgt keine Äthergabe, obwohl in diesen Dosierungen keine oder nur unwesentliche Auswirkungen auf Herz, Kreislauf, totalen peripheren Widerstand und pO_2-Histogramm zu erwarten sind (Schönleben 1976, Spiegel 1983).

4.6.2. Präperation und Fixation

Das Versuchstier wird in Seitenlage - rasierter Muskel nach oben - auf den vorgewärmten OP-Tisch gelegt. Der m.biceps femoris wird durch einen Hautschnitt von der Mitte der tibia aus im Verlauf des Muskels bis zum Schwanzansatz dargestellt und durch vorsichtige Präperation von der Fascie befreit. Die Fixierung in der Muskeleinspannungsapperatur wird mit Hilfe zweier Spritzenkanülen erreicht. Die erste

Kanüle durchsticht die Ursprungssehne des m.biceps femoris (direkt vor dem Schwanzansatz) und wird in den Muskelhaken des Auslegers der Mikrometerschiene eingespannt. Mit der zweiten Kanüle durchsticht man das derbe Periost der tibia direkt unter dem Patellarsehnenansatz und hängt die Kanüle in den Muskelhaken des Force-Displacement-Transducers ein. Auf diese Weise ist der breitflächig an der tibia ansetzende m.biceps femoris zweiseitig fixiert.
Die während des gesamten Versuches beibehaltene Muskelvordehnung wird eingerichtet, indem der Abstand zwischen den Muskelhaken solange vergrößert wird, bis die Auslenkung am Papierschreiber einer Kraftentwicklung von ca. 1,75 p entspricht.

4.6.3. Histogrammaufnahmen

Das MDO-Teflonhütchen - speziell für die präzise Fixierung der Elektrode auf dem Gewebe geeignet - wird ca. 1 cm von der tibia und ca. 1,5-2 cm vom Schwanzansatz des Versuchstieres entfernt auf den freipräparierten Muskel aufgesetzt. Die Lage des Hütchens bleibt während des gesamten Versuches unverändert.
Die zeitliche Abfolge der einzelnen Histogrammaufnahmen gibt Abb.8 unter Berücksichtigung der Zeitabschnitte der Muskelreizung wieder.

Zur Aufnahme des ersten Ruhehistogramms wird die MDO nach Abschluß der Eichung aus dem 10% O_2/90% N_2-Gasgemisch herausgenommen und vorsichtig in das Elektrodenhütchen auf dem Muskel eingesetzt. Am Bildschirm beobachtet man die pO_2-Werte, die sich innerhalb von ein bis zwei Minuten auf den Sauerstoffdruck des ruhenden Muskels adaptieren. Sobald die pO_2-Werte ein Niveau relativ konstant beibehalten, wird das Ruhehistogramm mit 112 Meßpunkten (14 Einzelmarken à 8 Meßpunkte) erstellt. Nach jeder Einzelmarke wird die MDO leicht im Hütchen gedreht und dadurch für die acht Pt-Elektroden jeweils ein neuer Meßort garantiert. Die Histogramm-

aufnahmezeit beträgt zwei bis drei Minuten, anschließend wird geeicht und die Drift der MDO kontrolliert.

Die zweite Histogrammaufzeichnung, Belastung Stufe I genannt, erfolgt während kontinuierlicher Muskelreizung. Dazu wird die MDO erneut in das Hütchen eingesetzt und die Einstellung des Ruhe-pO_2 abgewartet. Zwischen MDO und Schwanzansatz des Versuchstieres werden nun mit Hilfe des Mikromanipulators die Silberdrahtreizelektroden an den Muskel angelegt. Der Abstand zwischen den Reizelektroden beträgt konstant 1 cm, die elektrische Reizung erfolgt senkrecht zum Muskelverlauf. Die Reizspannung wird so im Bereich zwischen 1,5 und 2,5 Volt gewählt, daß der Ausschlag des Papierschreibers einer durchschnittlichen Kraftentwicklung von ca. 3,5 p entspricht. Bei konstanter Reizdauer von 35 ms wird eine Reizfrequenz von 70 Hz und ein Reizabstand von 1 Sek. für die erste Belastungsstufe am Reizgenerator einge-

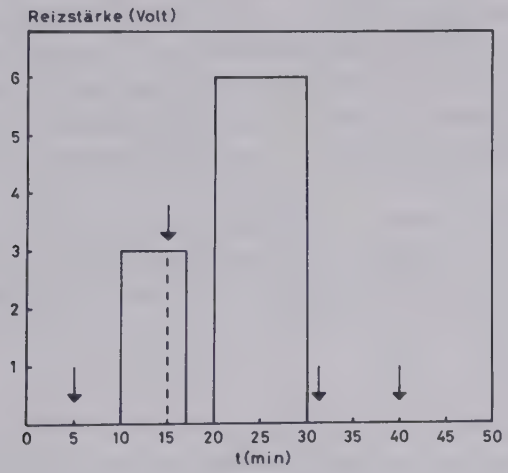


Abb.8 : Versuchsablauf, Dauer (min.) und Stärke (Volt) der Muskelreizung (die Pfeile kennzeichnen die pO_2-Histogrammaufnahmen).

stellt. Nach 5 Min. kontinuierlicher Reizung wird das Histogramm ohne Unterbrechung der Muskelkontraktionen innerhalb von 2 Min. registriert. Dabei ist eine Drehung der MDO im Hütchen nicht erforderlich, denn die Muskelkontraktionen bewirken jeweils eine minimale Veränderung des Meßortes. Nach Abschluß der Histogrammaufnahme wird die Muskelreizung für genau eine Minute unterbrochen, die MDO geeicht und die Drift kontrolliert.

Noch während der Eichung der MDO wird mit der zweiten, höheren Belastungsstufe begonnen (nur 1 Min. Pause). Für eine Kraftentwicklung von ca. 5 p wird eine Reizspannung von 4,5-6 Volt erforderlich. Zusätzlich wird der Reizabstand auf 0,5 Sek. verkürzt, die übrigen Reizparameter bleiben unverändert. Die hohe Belastungsstufe dauert genau 10 Min., dann wird die Muskelreizung gestoppt, die MDO in das Hütchen auf dem Muskel eingesetzt und exakt 1 Min. nach Belastungsende mit der Histogrammaufnahme Belastung Stufe II begonnen. Diese erfolgt innerhalb von zwei Minuten, daran schließen sich wiederum Eichung und Driftkontrolle an. Leider war es nicht möglich, Histogrammaufnahmen auch während der höheren Belastungsstufe durchzuführen, da die stärkeren und häufigeren Muskelkontraktionen ein glattes Aufliegen der MDO verhinderten und so keinen korrekten Meßablauf gestatteten.

Ein viertes Histogramm, im folgenden als Ruhe 2 bezeichnet, wird 10 Min. nach Belastungsende registriert. Mit der Abschlußeichung und einer letzten Driftkontrolle endet die Messung.

4.6.4. Nachsorge

Die Haut über dem präparierten Muskel wird durch Einzelknopfnähte wieder verschlossen. Das Bestreichen der Naht mit Kollodium-Wundverschluß für Ratten fördert die Adaptation der Wundränder. Das Versuchstier wird über vierundzwanzig Stunden im Einzelkäfig beobachtet, die Wunde kon-

trolliert und bei unverändertem Wundverschluß in den Zweierkäfig zurückgestzt.

4.7. pO_2-Messung und passive Muskeldehnung

In diesem Versuch wird der Einfluß der passiven Muskeldehnung auf die pO_2-Verteilung im Muskelgewebe an zehn zusätzlichen Kontrolltieren vergleichbaren Alters untersucht. Bei gleicher Vorbereitung, Präperation und Fixation wie unter 4.6. beschrieben wird bei acht unterschiedlichen Dehnungsstufen des m.biceps femoris jeweils ein pO_2-Histogramm mit 112 Einzelmeßwerten erstellt. Die Dehnungsstufen (0 bis 7) entsprechen einer Kraftentwicklung des Muskels von 0 über 1,75 - 3,5 - 5,25 - 7 - 8,75 - 10,5 bis 12,25 p. Zwischen den einzelnen Histogrammen wird ein Zeitabstand von ca. 3 Min. eingehalten.

4.8. Anlage: Material (1)

Versuchstiere:	Bezugsquelle
Ratten, weiblich und männlich, Sprague-Dawley-Stamm, Alter bei Lieferung: 44,5 ± 5,5 Tage Gewicht: ca. 130 g	Dr. Iovanovas, Ges. für med. Versuchstierzuchten mbH, Kissleg, BRD
OP-Geräte und Zubehör:	
OP-Tisch mit heizbarer OP-Platte	Mech. Werkstätte der Med. Universitätsklinik Tübingen, BRD
OP-Halogenkaltlichtspiegel-lampe, Typ Gossen GKL 300	Gossen GmbH, Erlangen, BRD
OP-Besteck	Hermle, Tuttlingen, BRD
Digitalthermometer 871	Keithley, München, BRD
Digitalwaage, Söhnle 800000	Söhnle, Murrhardt, BRD
Desinfektion:	Hausapotheke, Med. Universitätsklinik Tübingen, BRD
Nahtmaterial:	
Hautnaht - Saturamid, weiß, 1,5 metric 4,0, Art.Nr. 531	Ethikon
PCA-Naht - Perma-Hand-Seide, schwarz, geflochten, 0,5 metric 7,0, Art.Nr. K 8044	dt.
Wundversorgung:	
Kollodium 4%, Art.Nr. 2644	Merck, Darmstadt, BRD

Anlage: Material (2)

Muskelreizung:	Bezugsquelle:
Muskeleinspannungsapparatur mit Vordehnungsausleger, Muskelhaken, Mikromanipulator, Impedanzwandler,	Physiologisches Institut, Med. Universität Lübeck, BRD
Force-Displacement-Transducer	Grass, Quincy, Mass., USA
Reizgenerator mit - Reizdauer: 35 ms (fest) - Reizfreqyenz: 0-500 Hz - Periodendauer: 0-10/Sek. - Reizstärke: 0-7,5 Volt	Physiologisches Institut, Med. Universität Lübeck, BRD
Ein-Kanalpapierschreiber B181-L, Input-Modul: 40 mV - 20 V	Rikadenki, Tokyo, Japan
Reizelektroden, Silberdraht, 0,5 mm Stärke, Isolierung: Glasröhren und Polyäthylenschlauch	Elektroeinzelhandel
Oszilloskop SS 5212	Siewatsay, Japan
versch. Kabel	
pO_2-Messung:	
Mehrdrahtoberflächenelektrode (MDO)	Eschweiler & Co., Kiel, BRD
Siliciumcarbid (Schleifmittel)	dt.
Cuprophan, 12 µm	dt.
Teflon, 12 µm	dt.
KCl zur Analyse, Nr. 4936	Merck, Darmstadt, BRD
Eichplatz für die MDO	Institut für Physiologie und Kardiologie, Erlangen, BRD

Anlage: Material (3)

pO_2-Messung (Forts.)	Bezugsquelle:
Eichgase: a) 10% O_2/90% N_2 b) 100% O_2	Mast, Tübingen, BRD
Präzisionsbarometer	Lambrecht, Göttingen, BRD
8-Kanal-Verstärker	Institut für Physiologie und Kardiologie, Erlangen, BRD
DEC-MINC 11, LS I 11/2 Prozessor, 64 kbyte RAM	Digital Equipment Cooperation (DEC), München, BRD
Analog/Digital-Wandler Doppeldiskettenlaufwerk RX 02 Bildschirm, Digital VT 125	dt. dt. dt.
Hewlett-Packard HP 85 Rechner, 32 kbyte	Hewlett-Packard, Frankfurt, BRD
Doppeldiskettenlaufwerk, Typ 82901 M Graphischer Plotter, Typ 9872 B	dt. dt.
Flexible Disketten: a) DEC-MINC: Typ 2X-NXX b) HP-85 : Miniflex, 92190 A	 BASF, Stuttgart, BRD Hewlett-Packard, Frankfurt, BRD
pO_2-Programm "Dortmund/ Erlangen"	Institut für Physiologie und Kardiologie, Erlangen, BRD
Pool- und Plotprogramme	Dr. med. Grauer, Med. Universität Tübingen, BRD

5. Diskussion der Methode

Die Durchsicht der vorliegenden Literatur ergab keinen Anhalt dafür, daß simultane pO_2-Messungen an "in vivo" stimulierter Muskulatur von Ratten bereits durchgeführt wurden. Es sind hingegen Untersuchungen von Harrison 1984 bekannt, der am m.sartorius des Hundes pO_2-Histogramme mit der MDO während indirekter, elektrischer Reizung des n.femoralis aufgenommen hat. Trotz der ungleich schwierigeren anatomischen Verhältnisse bei der Ratte (der m.biceps femoris hat nur eine durchschnittliche Länge von ca. 3,5 cm) wurde versucht, eine gut reproduzierbare, definierte Muskelreizung zu entwickeln, die gleichzeitige pO_2-Messungen zuläßt.

Aus präperations- wie versuchstechnischen Gründen mußte dabei auf die bei größeren Versuchstieren meist benutzte indirekte, nervale Muskelreizung (Tibes 1977, Bockmann 1983, Harrison 1984) verzichtet und die unphysiologischere, direkte Stimulation des m.biceps femoris gewählt werden. Auf diese Weise wurde allerdings bei geeigneten Reizparametern eine sehr gleichmäßige Kontraktion und nachfolgende vollständige Erschlaffung des Muskels erreicht. Dementsprechend zeigten sich bei der Kontrolle der Kraftentwicklung des Muskels mit Hilfe der isometrischen Einspannungsapparatur über den gesamten Belastungszeitraum konstante Anspannungswerte bei jeder Kontraktion, variierend nur in Abhängigkeit von der gewählten Reizstärke. Für diese ausgezeichnete Reproduzierbarkeit der Muskelbelastung wurden jedoch einige Nachteile in bezug auf die pO_2-Messung in Kauf genommen.

Erstens kann weder eine direkte Beeinflussung des Muskelgefäßsystems durch die elektrischen Reize ausgeschlossen werden, noch ist die indirekte Einflußnahme über im gereizten Muskelareal verlaufende Nerven kontrollierbar. Zweitens kommt die elektrische Reizung als direkte und indirekte (z.B. über den Aufstau von metabolischen Abbauprodukten) Störquelle der Meßvorgänge an der MDO in Betracht.

Drittens könnten in der Muskulatur durch die elektrischen Ströme Schäden (z.B. auf zellulärer Ebene) gesetzt werden. Wenn auch einige dieser Aspekte durch spezielle Vorversuche auf ihre Bedeutung bei der Messung hin untersucht wurden, so bleiben sie bei dieser Meßanordnung und adäquatem methodischem Aufwand letztlich ungeklärt.
Die den Untersuchungen zugrundeliegende Fragestellung verbietet eine Isolierung des Muskels, wie dies häufig bei Experimenten in der Physiologie der Fall ist. Deshalb wird hier unter Beibehaltung der "in vivo"-Muskelreizung bei simultaner pO_2-Messung der methodische Kompromiß mit folgender Argumentation akzeptiert. Es werden bei allen Tiergruppen konstant die gleichen Fehlerquellen, die aus der direkten, elektrischen Reizung resultieren, in das Meßergebnis eingehen. Daher kann die Ursache eventueller Unterschiede in den Ergebnissen schließlich nur das spezielle einflußnehmende Merkmal der jeweiligen Untersuchungsgruppe (Kontrollen, SHAM oder PCA) sein. Dies bedeutet allerdings auch, daß die Resultate der einen Gruppe immer nur im Vergleich zu den beiden anderen beurteilbar werden. Da auch Verlaufsmessungen über einen Zeitraum von acht Monaten durchgeführt werden, ergibt sich bei den Kontrolltieren zusätzlich die Möglichkeit, in gewissem Sinne die eigenen Ergebnisse auf ihre Reproduzierbarkeit hin zu überprüfen.

6. Ergebnisse

6.1. Kollektive und Meßzeitpunkte

Es wurden jeweils zwölf Ratten des Sprague-Dawley-Stammes
- nach Anlage einer portokavalen End-zu-Seit Anastomose (PCA)
- nach Durchführung einer Scheinoperation (SHAM)
mit zwölf intakten, altersentsprechenden Kontrolltieren verglichen. Die Meßzeitpunkte - sieben und achtundzwanzig Tage postoperativ - wurden gewählt, da für diese Termine die hämodynamischen Veränderungen von Ratten mit PCA in der Literatur belegt sind (Ossenberg 1973, Liehr 1975, 1976, Brölsch 1980). Darüber hinaus fanden bei sechs Tieren mit PCA bzw. SHAM Messungen im mittleren (56 Tage p.o.) und späten (245 Tage p.o.) postoperativen Verlauf statt, um eventuelle Adaptationsvorgänge zu erfassen[1].
In einer ergänzenden Studie an zehn Kontrolltieren wurde außerdem der Einfluß der Vordehnung auf die Kraftentwicklung (Ruhedehnungskurven) und auf die pO_2-Verteilung im Gewebe untersucht.

6.2. Allgemeine Beobachtungen

Trotz der standardisierten Operationstechnik in Anlehnung an Lee und Fisher 1961 / Bismuth 1963 lag die Mortalitätsrate bei diesem PCA-Kollektiv mit 34,8% innerhalb der ersten achtundvierzig Stunden relativ hoch. Die Tiere starben häufig ohne aus der Narkose zu erwachen, und es konnten zu hohe Blutverluste während der Operation in den meisten Fällen als Ursache verantwortlich gemacht werden. Die SHAM-Operationen verliefen hingegen komplikationslos.
Die PCA-Tiere zeigten nach gelungener Operation z.T. Verhaltensauffälligkeiten wie eine gesteigerte Spontanaktivität, Agressivität und nicht selten Inkontinenz. Während

[1] Durch einen technischen Ausfall der gesamten Meßanlage konnte die 56 Tage-Messung nur teilweise zeitgerecht durchgeführt werden. Deshalb werden in die Besprechung der Ergebnisse nur die Tiere mit korrekten Versuchsbedingungen eingehen.

der Versuche mit Muskelreizung wurden bei den Tieren mit PCA z.T. ausgeprägte Muskelatrophien beobachtet. Außerdem traten häufiger als bei Kontrollen und SHAM spontane Muskelfaszikulationen auf. Im Bereich der Operationswunden kam es nicht selten zu einer alopecia areata.

6.3. Gewichtsverhalten

Wie aus Abb.9 ersichtlich, zeigen die SHAM-Tiere trotz des Operationstraumas einen nahezu identischen Gewichtsverlauf wie die Kontrolltiere. Der kontinuierliche Anstieg des Körpergewichtes, der mit zunehmendem Alter der Tiere mit geringerer Geschwindigkeit erfolgt, ist beiden Gruppen gemeinsam. Bei den Tieren mit PCA hingegen sistiert bis acht-

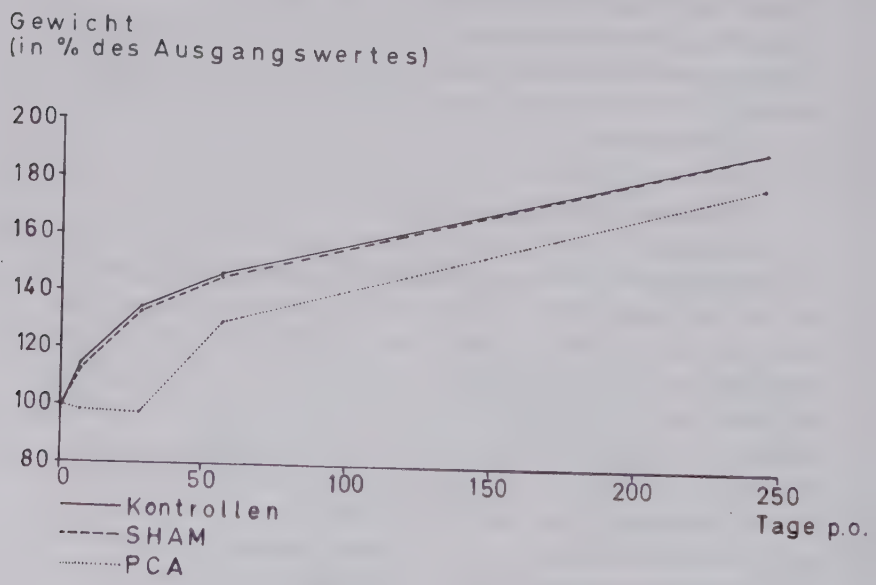


Abb.9 : Gewichtsverhalten der drei untersuchten Tiergruppen über den gesamten Meßzeitraum.

undzwanzig Tage postoperativ das Körpergewicht. Danach steigt es rasch an, kann aber auch im späten postoperativen Verlauf den Unterschied zu den SHAM- und Kontrolltieren nicht ausgleichen. Das Defizit nimmt allerdings von ca. 32% (28 Tage p.o.) über ca. 17% (56 Tage p.o.) auf ca. 12% (245 Tage p.o.) ab. Diese eindeutig verzögerte postoperative Gewichtszunahme infolge PCA ist bekannt. Darüber hinaus sind in der Literatur zumeist auch initiale Gewichtsverluste beschrieben, die hier nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß (bis 10%) auftraten. Die von den verschiedenen Untersuchern angegebenen Werte streuen zwischen 5 und 43% (Henzel 1963, Baldessarini 1967, Assal 1971, Cavanagh 1972, Lee 1974, Liehr 1975, 1976, Brölsch 1980, Heinrich 1984), wobei niedrigere Gewichtsverluste um ca. 10% überwiegen. Gewichtskonstanz ist ebenfalls bereits beobachtet worden (Rubin 1968).

6.4. Ruhedehnungskurven des m.biceps femoris

Die Vordehnung bestimmt nicht nur die Größe der passiven elastischen Anspannung des ruhenden Muskels (Ruhedehnungskurve), sondern auch das Ausmaß an Kraft, welches der Muskel bei der jeweiligen Länge zusätzlich entwickeln kann, wenn er aktiviert wird. Wie aus der Muskelmechanik in der Physiologie weiterhin bekannt, nimmt die Kraft, bzw. Spannung des Muskels mit zunehmender Dehnung nicht linear, sondern exponentiell zu (Schmidt/Thews 1980). In Abb.10 wird die exemplarische Ruhedehnungskurve eines Kontrolltieres wiedergegeben. Dabei wird deutlich, daß das Verhalten des m.biceps femoris in dieser "in vivo"-Meßanordnung durchaus den oben genannten Erwartungen aus der Physiologie entspricht.

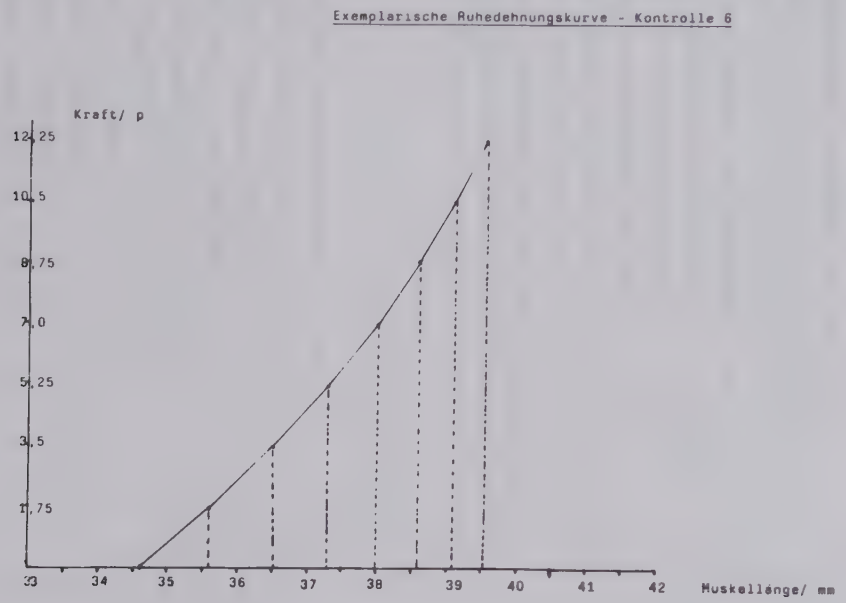


Abb.10 : Ruhedehnungskurve, Kontrolle 6
(Kraftentwicklung in p aufgetragen gegen die Muskellänge in mm).

6.5. pO_2-Messung und passive Muskeldehnung

In den Abbildungen 11 und 12 sind die pO_2-Mittelwertverläufe bei stufenweiser Muskeldehnung aufgezeichnet. Auf die Darstellung der einzelnen pO_2-Histogramme wurde verzichtet, da deren Konfiguration gleichbleibend glockenförmig war. Ausgehend von den zusammengefaßten Ergebnissen aller zehn Versuchstiere, entsteht der Eindruck, daß mit zunehmender Dehnung der Muskulatur der mittlere pO_2 immer stärker ansteigt. Die nähere Betrachtung der Einzelverläufe (Abb.12) läßt jedoch erhebliche interindividuelle Unterschiede in den pO_2-Reaktionen erkennen.

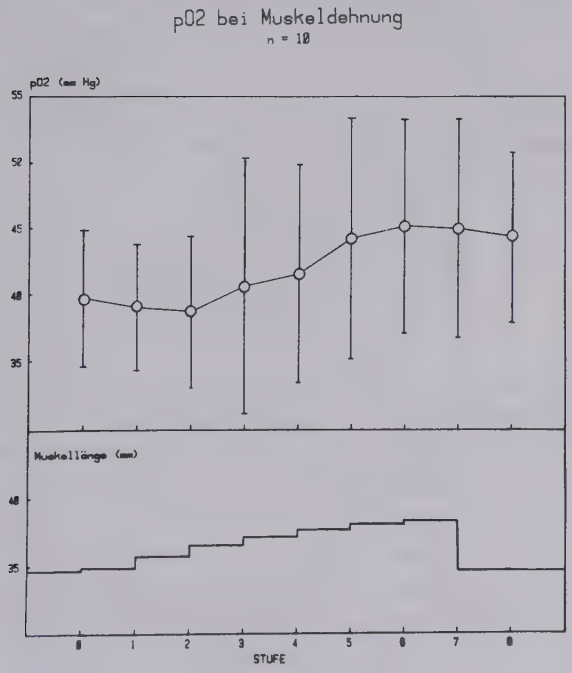


Abb.11 : pO_2-Mittelwertverlauf bei stufenweiser Muskeldehnung, gepoolte Werte von zehn Tieren.

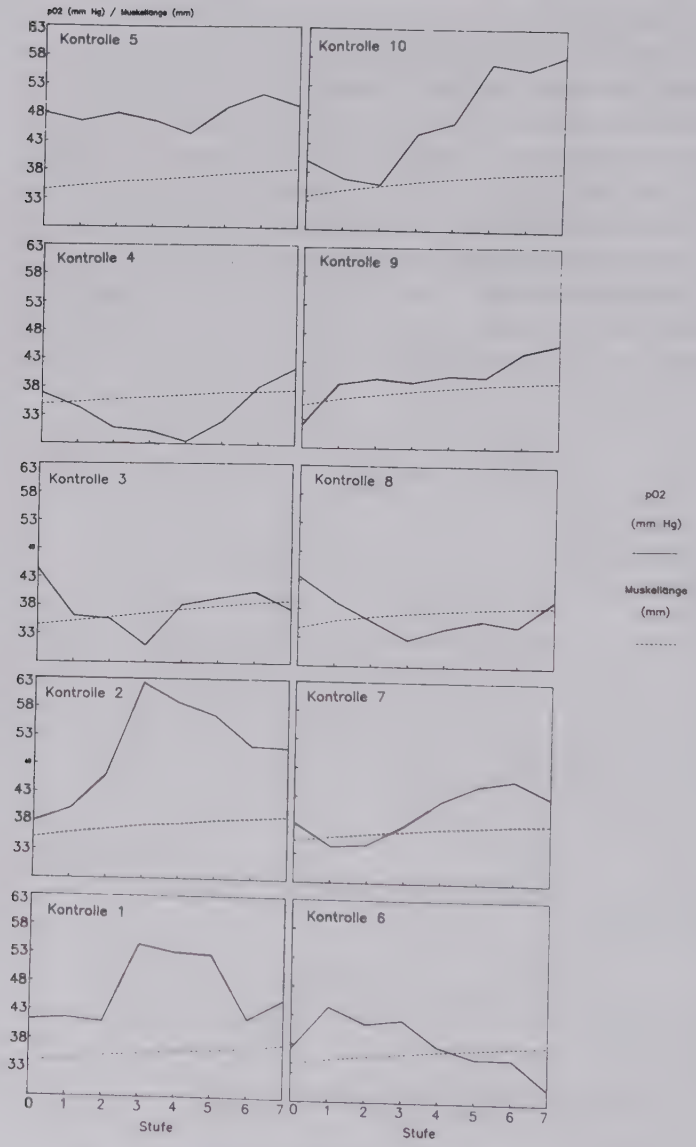


Abb.12 : pO_2-Mittelwertverläufe der zehn Einzeltiere bei stufenweiser Muskeldehnung.

Grob eingeteilt werden vier Formen des pO_2-Verlaufes beobachtet:

- pO_2-Abfall zu Beginn der Dehnung, später Wiederanstieg (Tier 3,4,7,8 und 10)
- keine pO_2-Veränderung (Tier 5)
- stetiger, langsamer pO_2-Anstieg (Tier 9)
- pO_2-Anstieg bis zu einem Maximum, anschließend pO_2-Abfall (Tier 1,2 und 6).

Wenn auch bei diesen variierenden Befunden zunächst noch keine endgültigen Aussagen über ein konstantes pO_2-Verhalten unter Muskeldehnung möglich sind, bleibt dennoch festzuhalten, daß z.T. pO_2-Erhöhungen von mehr als 20 mmHg beobachtet wurden (Tier 2 und 10). Deshalb wäre es sinnvoll, den wahrscheinlich vorhandenen Einfluß der Muskeldehnung auf den pO_2 an einem größeren Kollektiv zu bestätigen. Als wichtiges Nebenresultat für die pO_2-Messung bei Muskelreizung ergibt sich aus den Versuchen, daß die einer Kraftentwicklung von 1,75 p (Stufe 1) entsprechende Vordehnung des m.biceps femoris keinen bzw. nur sehr geringen, nicht zu berücksichtigenden Einfluß auf den mittleren pO_2 ausübt.

6.6. pO_2-Messung und Muskelreizung

6.6.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Die Ergebnisse der pO_2-Messungen bei gleichzeitiger Muskelreizung werden in Form sogenannter "Summenhistogramme" dargestellt. Jedes Summenhistogramm entsteht aus den individuellen Einzelhistogrammen der zusammengefaßten Tiergruppe (z.B. Kontrolltiere). Dafür werden von einem bestimmten Meßzeitpunkt im Versuch (z.B. Ruhehistogramm) die pO_2-Werte sämtlicher Einzelhistogramme addiert und ihrer relativen Häufigkeit gemäß den pO_2-Klassen zugeteilt. Diese bei Kollektiven übliche Darstellungsweise (Kunze 1969) subsumiert. interindividuelle Schwankungen mit dem Vorteil größerer Anschaulichkeit. Um eben die individuellen pO_2-Verläufe zu charakterisieren, sind zusätzlich die Messungen der einzelnen

Tiere getrennt mit pO_2-Mittelwert, -Minima und -Maxima aufgeführt (Abb.13, 14 und 15 am Ende des Ergebnisteils). Zur Vereinfachung und in Übereinstimmung mit den Beschriftungen der Abbildungen werden die Histogramme folgendermaßen benannt:

- Ruhe 1 : Histogrammaufnahme in Ruhe vor Beginn der Muskelbelastung
- Belastung Stufe I : Histogrammaufnahme nach 5 Min. kontinuierlicher "leichter" Belastung (s. 4.6.3.) ohne Unterbrechung der Muskelreizung
- Belastung Stufe II: Histogrammaufnahme 1 Min. nach Ende der 10-minütigen "schweren" Belastung (s. 4.6.3.)
- Ruhe 2 : Histogrammaufnahme unter Ruhebedingungen 10 Min. nach Ende der "schweren" Belastung.

6.6.2.1. Kontrolltiere, 7 Tage-Messung (s. Abb.16)

Das Histogramm Ruhe 1, sozusagen der Bezugswert für die Messungen unter Belastung, zeigt bei den Kontrolltieren in der 7 Tage-Messung eine homogene, glockenförmige Verteilung der pO_2-Werte um den Mittelwert von 20 mmHg. Mit dem Fehlen anoxienaher pO_2-Werte sind damit die Kriterien des physiologischen pO_2-Histogramms erfüllt (s. auch 4.4.). Unter der Belastung Stufe I steigt der mittlere pO_2 um 8 mmHg auf einen Wert von 28 mmHg an ($p<0,005$). Die glockenförmige Histogrammform bleibt trotz des erhöhten Sauerstoffbedarfs erhalten, insbesondere sind auch hier keine anoxienahen pO_2-Werte gemessen worden. Ein weiterer Anstieg des mittleren pO_2 findet im Histogramm Belastung Stufe II statt: das Ende der zehnminütigen schweren Belastung wird mit einer Erhöhung des mittleren pO_2 auf 38 mmHg beantwortet ($p<0,005$). Bei insgesamt etwas breiter gestreuten pO_2-Werten ist die Histogrammkonfiguration unverändert glockenförmig, und es

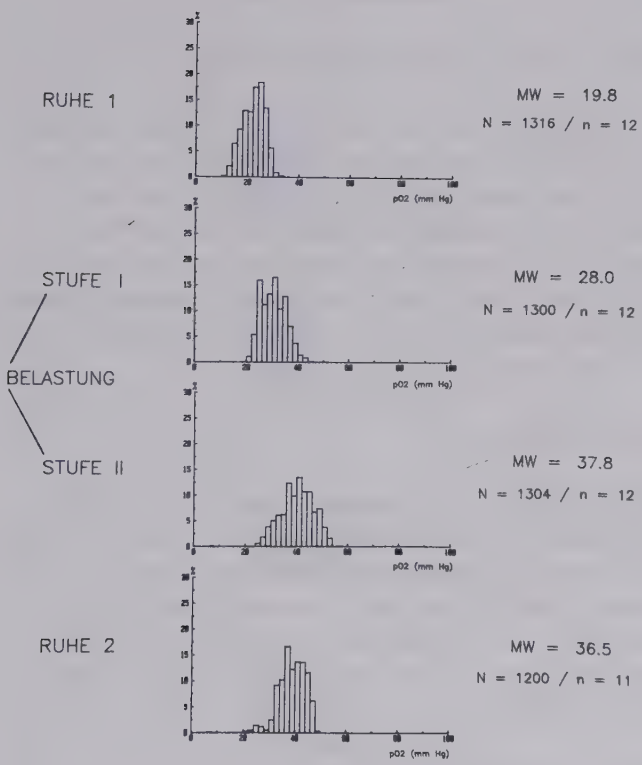


Abb.16 : pO_2-Summenhistogramme von Kontrolltieren vor, während und nach Muskelreizung, altersvergleichbar 7 Tage.
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

sind keine größeren lokalen O_2-Defizite vorhanden. Auch über die erste Phase unmittelbar nach Belastungsende hinaus bleibt der mittlere pO_2 auf dem erhöhten Niveau von 36 mmHg (Ruhe 2). Damit besteht zwischen Ruheausgangswert (20 mmHg in Ruhe 1) und Ruheendwert eine Differenz von 16 mmHg ($p< 0,005$).

6.6.2.2. Kontrolltiere, 28/56 Tage-Messungen (s. Abb.17,18)

Sowohl in der 28 Tage- wie in der 56 Tage-Messung stimmt der Verlauf der pO_2-Mittelwerte weitestgehend mit den Ergebnissen der 7 Tage-Messung überein. Da auch die Histogrammkonfigurationen durchweg unauffällig sind (einzige Ausnahme: Ruhe 2, 56 Tage-Messung mit doppelgipfliger, inhomogener pO_2-Verteilung), wird, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, auf eine detaillierte Einzelbeschreibung an dieser Stelle verzichtet.

6.6.3. Resümée, Kontrolltiere

Der Sauerstoffpartialdruck im Muskelgewebe von intakten Kontrolltieren reagiert mit einem zweistufigen Anstieg des mittleren pO_2 während und nach der Belastung. Die Belastungsgrenzen der Ratte werden bei unseren Versuchen offenbar nicht erreicht, da ein Absinken der pO_2-Werte in anoxienahe Bereiche auch nach der höheren Belastungsstufe nicht beobachtet wird.

6.6.4.1. SHAM, 7 Tage-Messung (s. Abb.19)

Die scheinoperierten Tiere, als eigenständige Gruppe untersucht, um die Auswirkungen des Operationstraumas isoliert zu erfassen, weichen in einigen Punkten vom Verhalten der Kontrolltiere ab.
Bereits im Histogramm Ruhe 1 fällt eine inhomogenere Verteilung der pO_2-Werte auf mit einem geringfügig höheren Mittelwert (24 mm Hg, n.s.) als im vergleichbaren Histogramm

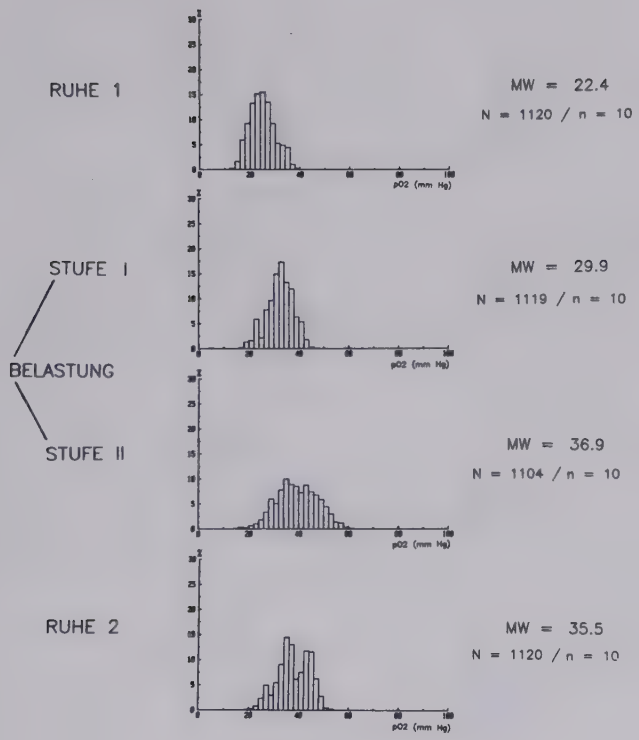


Abb.17 : pO_2-Summenhistogramme von Kontrolltieren vor, während und nach Muskelreizung, altersvergleichbar 28 Tage.
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

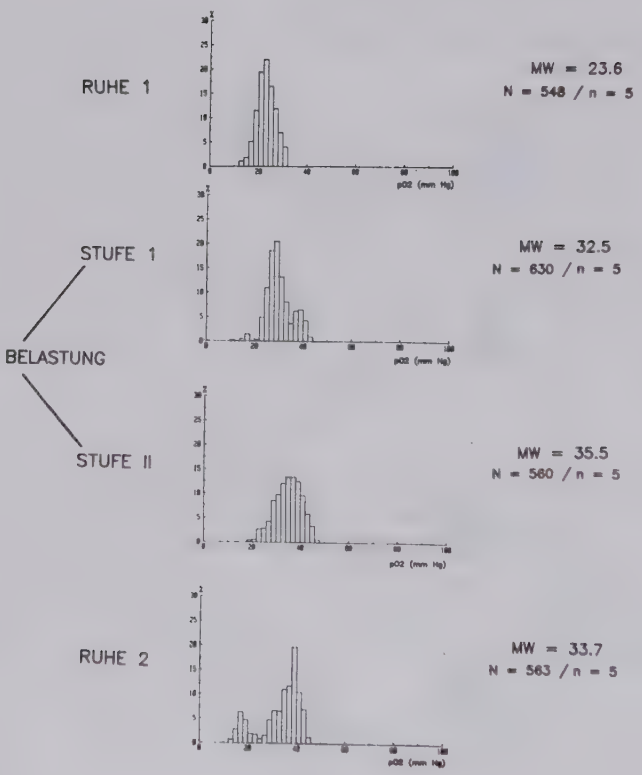


Abb.18 : pO_2-Summenhistogramme von Kontrolltieren vor, während und nach Muskelreizung, altersvergleichbar 56 Tage.
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

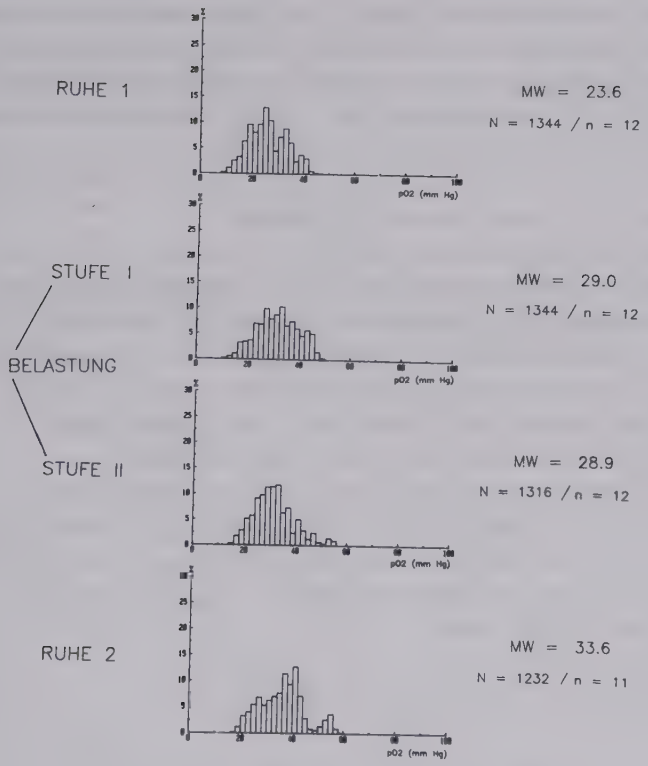


Abb.19 : pO_2-Summenhistogramme von SHAM vor, während und nach Muskelreizung, 7 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

der Kontrolltiere. Die Belastung Stufe I führt auch bei den SHAM zu einem Anstieg des mittleren pO_2 mit jetzt wieder homogenerer Verteilung ($p< 0,05$). Im Gegensatz zu den Kontrolltieren findet eine zweite Erhöhung des pO_2 im Histogramm Belastung Stufe II nicht statt, der Mittelwert bleibt bei 29 mmHg. Erstaunlich hoch mit 34 mmHg ist dann aber der mittlere pO_2 im Histogramm Ruhe 2, der fast den entsprechenden Wert der Kontrolltiere (36 mmHg) erreicht. Betrachtet man dazu das unruhige Verteilungsmuster in diesem Histogramm, so liegt es nahe, eine Verzögerung der O_2-Ausgleichsprozesse anzunehmen.

6.6.4.2. SHAM, 28 Tage-Messung (s. Abb.20)

Der Verlauf des mittleren pO_2 in der 28 Tage-Messung - einstufiger Anstieg unter Belastung ohne weitere Erhöhung direkt nach Belastungsende - stimmt gut mit den Beobachtungen der 7 Tage-Messung überein. Der pO_2-Sprung unter Belastung ist jedoch mit 11 mmHg sehr viel ausgeprägter ($p< 0,005$). Deshalb wird auch, bei in beiden Messungen identischen Ruheausgangswerten (24 mmHg), im Schlußhistogramm Ruhe 2 ein unterschiedlicher pO_2-Mittelwert erreicht, der in der 28 Tage-Messung um 5 mmHg höher liegt. Damit ist der Anstieg des mittleren pO_2 jetzt insgesamt mit den Kontrolltieren vergleichbar.

6.6.4.3. SHAM, 56 Tage-Messung (s. Abb.21)

56 Tage p.o. entsprechen die Ergebnisse bei den Tieren mit Scheinoperation wieder nahezu vollkommen denen der Kontrolltiere. Bei durchweg glockenförmigen Histogrammformen steigt der mittlere pO_2 sowohl während (von 21 mmHg auf 31 mmHg, $p< 0,005$) wie nach der Belastung an (von 31 mmHg auf 37 mmHg, $p< 0,01$). Mit dem leichten pO_2-Wiederabfall zehn Minuten nach Belastungsende auf 30 mmHg in Ruhe 2 ($p< 0,01$) ergibt sich daraus die "normale" pO_2-Verlaufskurve.

6.6.4.4. SHAM, 245 Tage-Messung (s. Abb.22)

Völlig überraschend zeigt sich in der Langzeitmessung, daß der Anstieg des mittleren pO_2 unter- bzw. nach Belastung fehlt. Bei gegenüber den Vormessungen unverändertem Ruhehistogramm ist lediglich eine leichte Rechtsverschiebung des Histogramms Ruhe 2 mit nicht signifikanter pO_2-Erhöhung um 4 mmHg zu erkennen. Während und direkt nach der Belastung streuen die pO_2-Werte hingegen nur breiter um den nicht erhöhten Mittelwert.

6.6.5. Resümee, SHAM

Die SHAM zeigen zwar auch einen Anstieg des Muskel-pO_2 unter Belastung, weichen jedoch in Ausmaß und insbesondere Zeitpunkt von den Kontrolltieren ab. Vollkommen differierendes pO_2-Verhalten wird in der 245 Tage-Messung beobachtet.

MUSKELREIZUNG

SHAM–28 Tage postop.

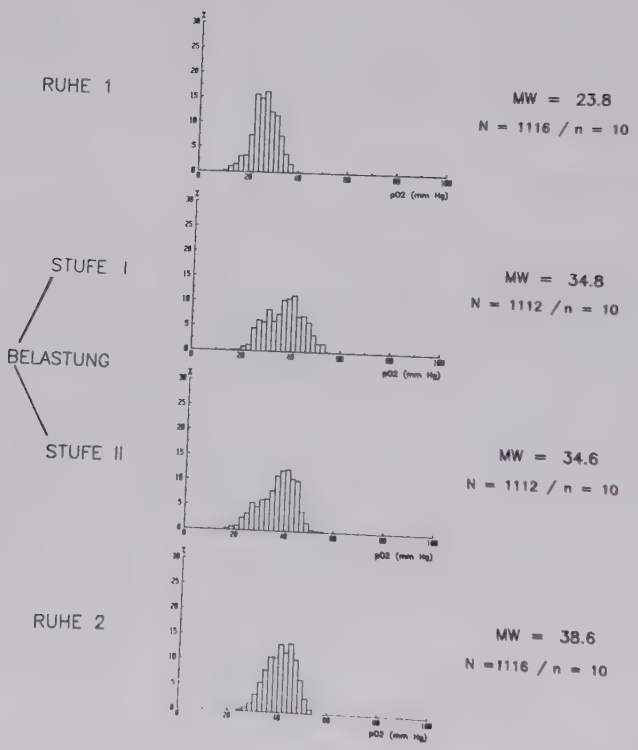


Abb.20 : pO_2-Summenhistogramme von SHAM vor, während und nach Muskelreizung, 28 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

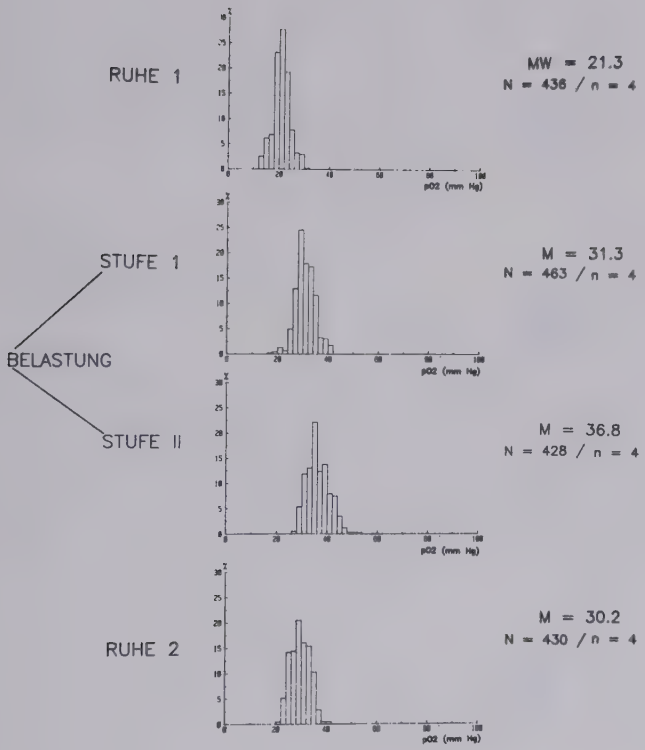


Abb.21 : pO_2-Summenhistogramme von SHAM vor, während und nach Muskelreizung, 56 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

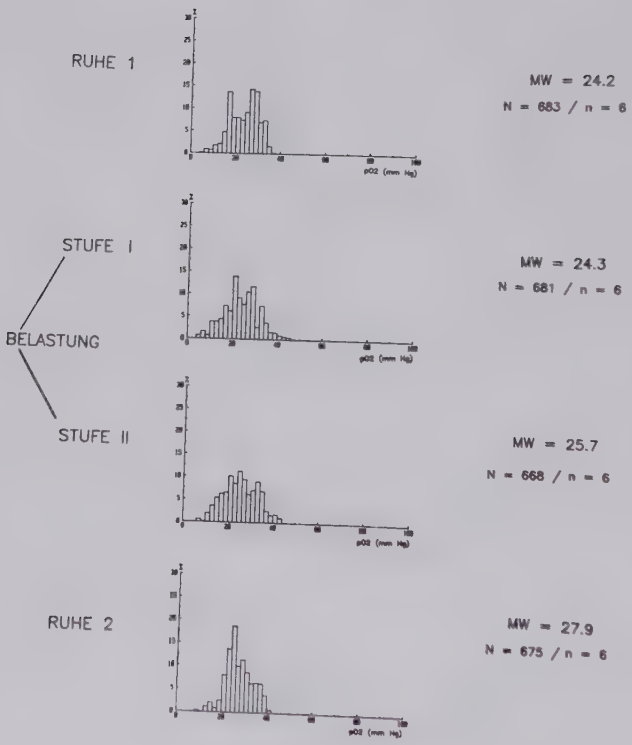


Abb.22 : pO_2-Summenhistogramme von SHAM vor, während und nach Muskelreizung, 245 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

6.6.6. PCA, Ruhehistogramme (s. Abb.23,24)

Sieben Tage nach Anlage einer portokavalen Anastomose liegt der mittlere pO_2 unter Ruhebedingungen um über 20 mmHg höher als bei Kontroll- und SHAM-Tieren ($p< 0,005$). Bei meßtechnisch identischen Untersuchungen an der Bauchmuskulatur ist zum gleichen postoperativen Zeitpunkt diese Erhöhung des mittleren pO_2 bereits beschrieben worden (Heinrich 1984). Das Ausmaß des pO_2-Anstieges infolge PCA ist in beiden Messungen vergleichbar; hingegen differiert das pO_2-Niveau zwischen Rumpf= und Extremitätenmuskulatur (Angaben in pO_2-Mittelwerten):

	Kontrolltiere	PCA
Bauchmuskulatur:	33 mmHg	55 mmHg
Extremitäten-muskulatur :	20 mmHg	44 mmHg

Die Abhängigkeit des mittleren Ruhe-pO_2 vom Abstand zur PCA-Operation wird in den Verlaufsmessungen deutlich (s. Abb.24). Auf den frühen Anstieg des mittleren pO_2 (7 Tage p.o.) folgt ein kontinuierliches Absinken in der mittleren (28 bzw. 56 Tage p.o.; 39 bzw. 37 mmHg, $p< 0,01$) und späten postoperativen Phase (245 Tage p.o.; 33 mmHg, $p< o,o1$). Immerhin beträgt der Unterschied zwischen Früh- und Spätmessung 11 mmHg ($p< 0,005$) und schließt eine konstante pO_2-Erhöhung auf dem Niveau der 7 Tage-Messung aus. Die Rückkehr zu mittleren pO_2-Werten, die mit den Kontrolltieren vergleichbar wären, findet allerdings auch nicht statt; denn mit 33 mmHg als Ruhe-Wert 245 Tage p.o. liegt immer noch eine Differenz von über 10 mmHg vor ($p< 0,005$).
Zu allen postoperativen Zeitpunkten sind die Konfigurationen der Ruhe-Histogramme bei den Tieren mit PCA glockenförmig, insbesondere können keine deutlichen Zeichen einer inhomogenen pO_2-Verteilung entdeckt werden.

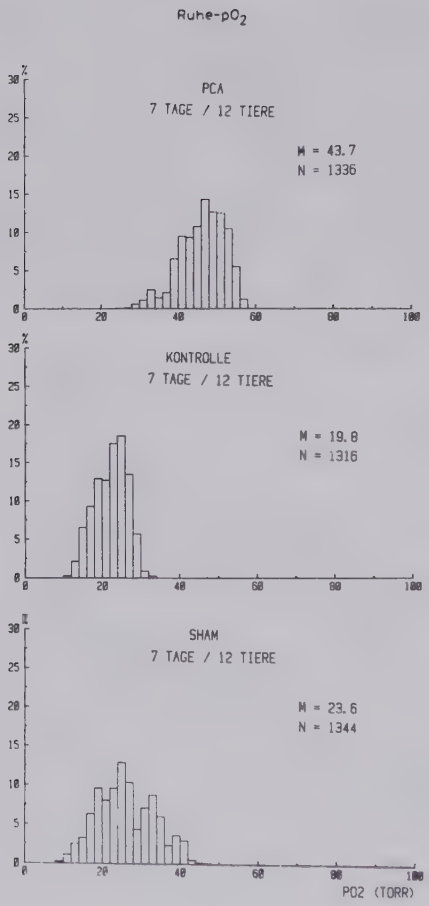


Abb.23 : pO_2-Summenhistogramme von PCA, Kontrollen und SHAM unter Ruhebedingungen, 7 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

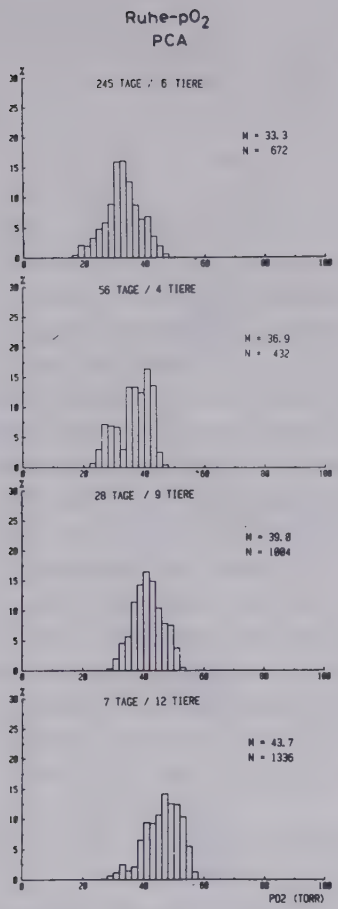


Abb.24 : pO_2-Summenhistogramme von PCA unter Ruhebedingungen zu verschiedenen postoperativen Zeitpunkten.
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

6.6.7. PCA, Belastungshistogramme

In dieser Untersuchung interessierte vor allem das Verhalten des Muskel-pO_2 unter Belastung bei den Tieren mit portokavaler Anastomose.

6.6.7.1. PCA, 7 Tage-Messung (s. Abb.25)

Im Gegensatz zu den Kontrollen und SHAM kommt es bei den PCA nicht zu einem Anstieg, sondern zu einem Abfall des mittleren Gewebe-pO_2 unter Belastung. Ausgehend von dem in Ruhe 1 bereits erhöhten mittleren pO_2 von 44 mmHg sinkt der Mittelwert in Belastung Stufe I auf 36 mmHg ab ($p< 0,005$), ohne daß sich die glockenförmige Histogrammform wesentlich ändert. Obwohl in Belastung Stufe II der pO_2-Mittelwert mit 36 mmHg unverändert ist, gibt es einen wichtigen Unterschied zu dem Histogramm Belastung Stufe I. Die höheren pO_2-Klassen (> 40 mmHg) nehmen in ihrer relativen Häufigkeit zugunsten der niedrigen pO_2-Klassen (< 30 mmHg) ab. Auf dieses Phänomen wird später im Zusammenhang mit den entsprechenden Histogrammen der übrigen Messungen noch eingegangen. 10 Min. nach Belastungsende in Ruhe 2 fällt sofort die Rückkehr zum gewohnten Histogrammbild auf, die mit einem Wiederanstieg des mittleren pO_2 einhergeht. Das Ruheausgangsniveau (44 mmHg) wird jedoch mit 40 mmHg noch nicht wieder erreicht.

6.6.7.2. PCA, 28/56/245 Tage-Messungen (s. Abb.26,27,28)

Wenn auch prinzipiell in allen drei Verlaufsmessungen die Reaktion des mittleren pO_2 auf Belastung der Muskulatur dem Verhalten in der 7 Tage-Messung entspricht - pO_2-Abfall während und nach der Muskelreizung - ,werden darüber hinaus einige Besonderheiten aufgedeckt. Zunächst zeigt sich in der 28 Tage-Messung (s. Abb.26), daß der pO_2-Abfall trotz des bereits niedrigeren Ruheausgangswertes (39 mmHg gegenüber 44 mmHg in der 7 Tage-Messung) stattfindet. Im Histogramm Belastung Stufe II ist die Zunahme der niedrigen pO_2-Klassen,

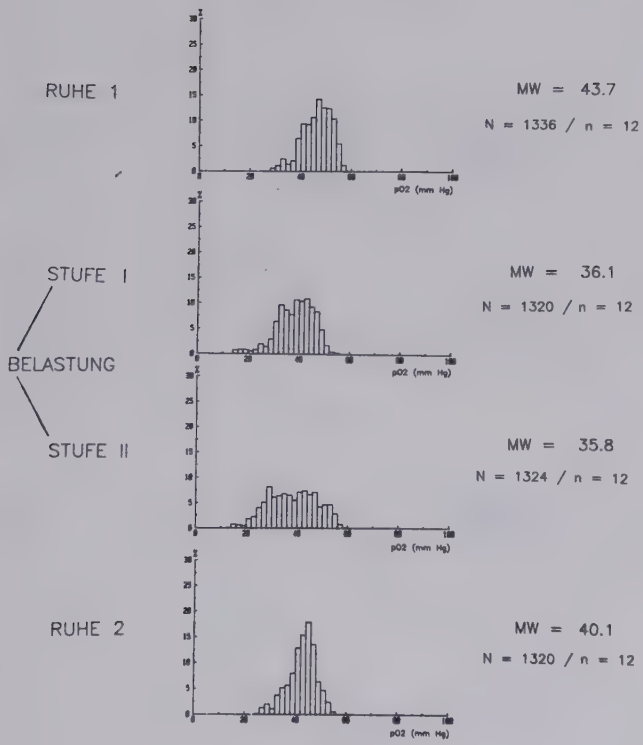


Abb.25 : pO_2-Summenhistogramme von PCA vor, während und nach Muskelreizung, 7 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

MUSKELREIZUNG

PCA – 28 Tage postop.

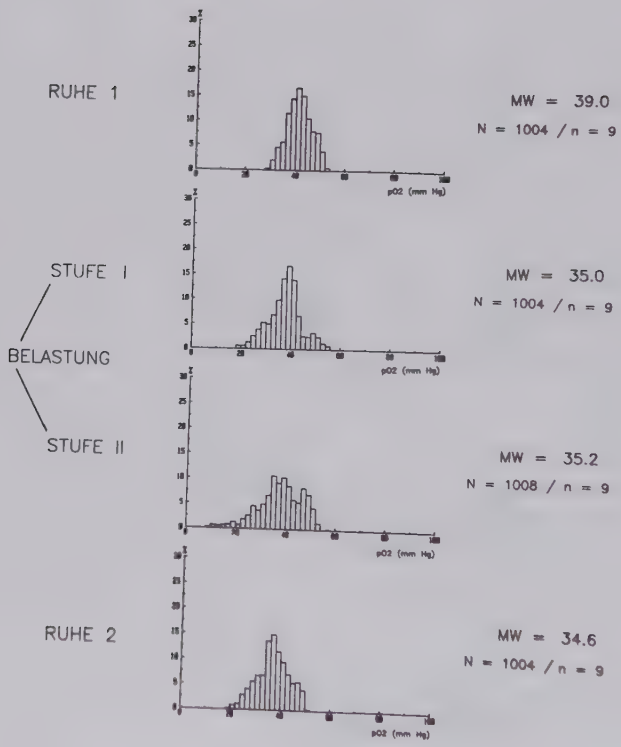


Abb. 26 : pO_2-Summenhistogramme von PCA vor, während und nach Muskelreizung, 28 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

die bis 8 mmHg hinabreichen, wiederum auffällig und bestätigt den in der 7 Tage-Messung gewonnenen Eindruck. Außerdem steigt der mittlere pO_2 in Ruhe 2, also 10 Min. nach Belastungsende nicht wie erwartet wieder an, sondern bleibt bei 35 mmHg.

Trotz der kleinen Anzahl von Versuchstieren in der 56 Tage-Messung (s. auch 6.1.) sei die Besprechung in bezug auf die Verlaufsbeobachtung erlaubt.
Das wesentliche zusätzliche Ergebnis dieser Meßreihe ist (s. Abb.27), daß dem ersten Abfall des mittleren pO_2 während der Belastung Stufe I (von 37 auf 31 mmHg) ein erneuter Abfall nach Belastung Stufe II folgt (von 31 auf 27 mmHg). In der frühen Phase nach hoher Belastung sinkt der mittlere pO_2 also weiter ab, um erst in der späten Erholungsphase in Ruhe 2 mit einem leichten Wiederanstieg auf 29 mmHg das Defizit gegenüber dem Ruheausgangsniveau von 37 mmHg etwas zu verringern. Alle vier Histogrammkonfigurationen zeigen keine besonderen Auffälligkeiten.

In der 245 Tage-Messung vervollständigt sich in eindrucksvoller Weise das in den ersten drei Messungen gewonnene Bild (s. Abb.28). Die Belastung der Muskulatur führt bei den PCA-Tieren auch nach einer so langen postoperativen Zeitspanne zu einem eindeutigen pO_2-Abfall von 33 mmHg auf 25 mmHg ($p < 0{,}005$), der wie in der 56 Tage-Messung zweistufig erfolgt. Ganz deutlich wird die relative Zunahme der tieferen pO_2-Klassen im Histogramm Belastung Stufe II, die nun bereits in den Bereich anoxischer pO_2-Werte hineinragen. Interessant ist, daß sich 10 Min. nach Belastungsende in Ruhe 2 die Histogrammkonfiguration zwar wieder etwas mehr der Glockenform annähert, die anoxienahen pO_2-Bereiche aber trotzdem nicht verschwinden. Außerdem fehlt der von allen vorhergehenden Messungen gewohnte Wiederanstieg des mittleren pO_2.

MUSKELREIZUNG

PCA – 56 Tage postop.

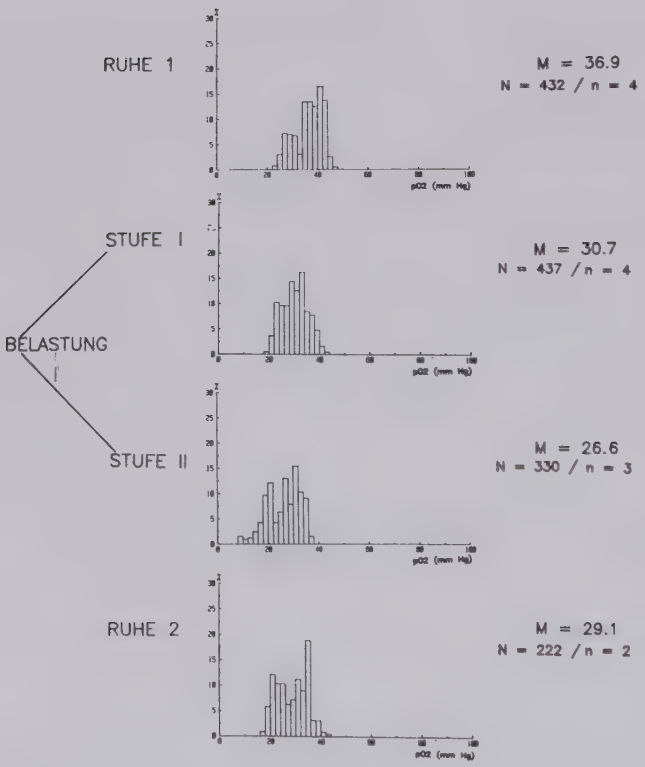


Abb.27 : pO_2-Summenhistogramme von PCA vor, während und nach Muskelreizung, 56 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

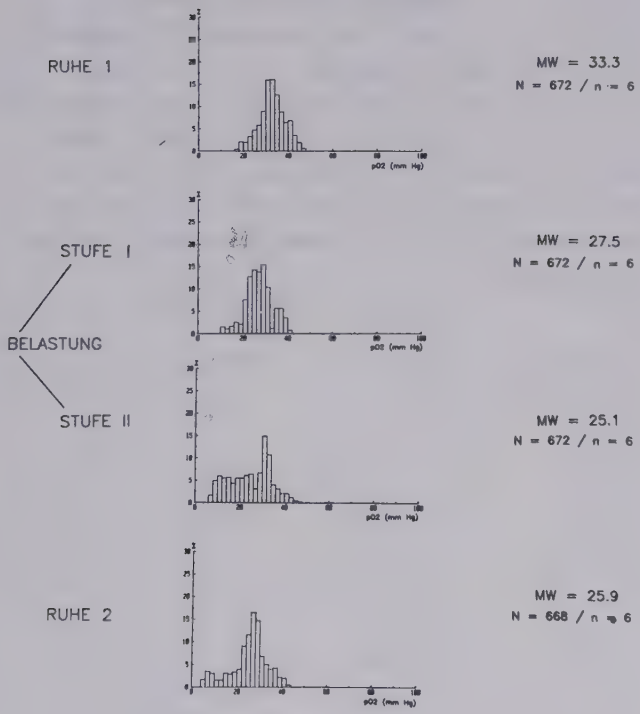


Abb.28 : pO_2-Summenhistogramme von PCA vor, während und nach Muskelreizung, 245 Tage p.o..
MW = mittlerer Gewebe-pO_2
N = Anzahl der Meßpunkte
n = Anzahl der Tiere

6.6.8. Resümée, PCA

Die Anlage der portokavalen Anastomose bei der lebergesunden Ratte führt unter Ruhebedingungen auch in der Extremitätenmuskulatur zu einem steilen postoperativen Anstieg des mittleren Gewebe-pO_2, gefolgt von einem allmählichen Wiederabfall im späteren postoperativen Verlauf. Unter den Bedingungen des erhöhten Sauerstoffbedarfs (Belastung der Muskulatur) wird ein paradoxes pO_2-Verhalten bei den Tieren mit PCA beobachtet. Der bei diesen Tieren auftretende pO_2-Abfall kontrastiert zu dem "normalen" Anstieg des mittleren pO_2 bei Kontrollen und SHAM. Auch in der mittleren und späten postoperativen Phase findet keine Annäherung an "normale" pO_2-Verläufe statt, im Gegenteil: der pO_2-Abfall und das Persistieren auf dem niedrigen Niveau sind ausgeprägter.

7 Tage postop.

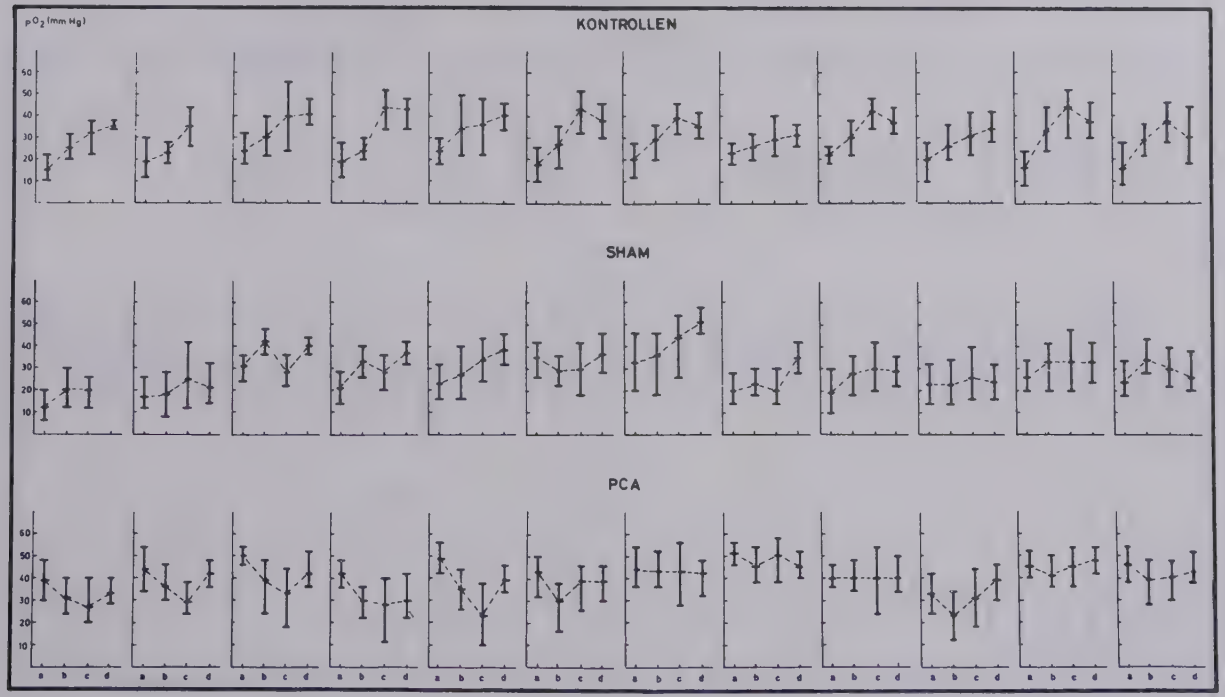


Abb.13 : pO_2-Verläufe, Einzeltiere, 7 Tage p.o..

28 Tage postop.

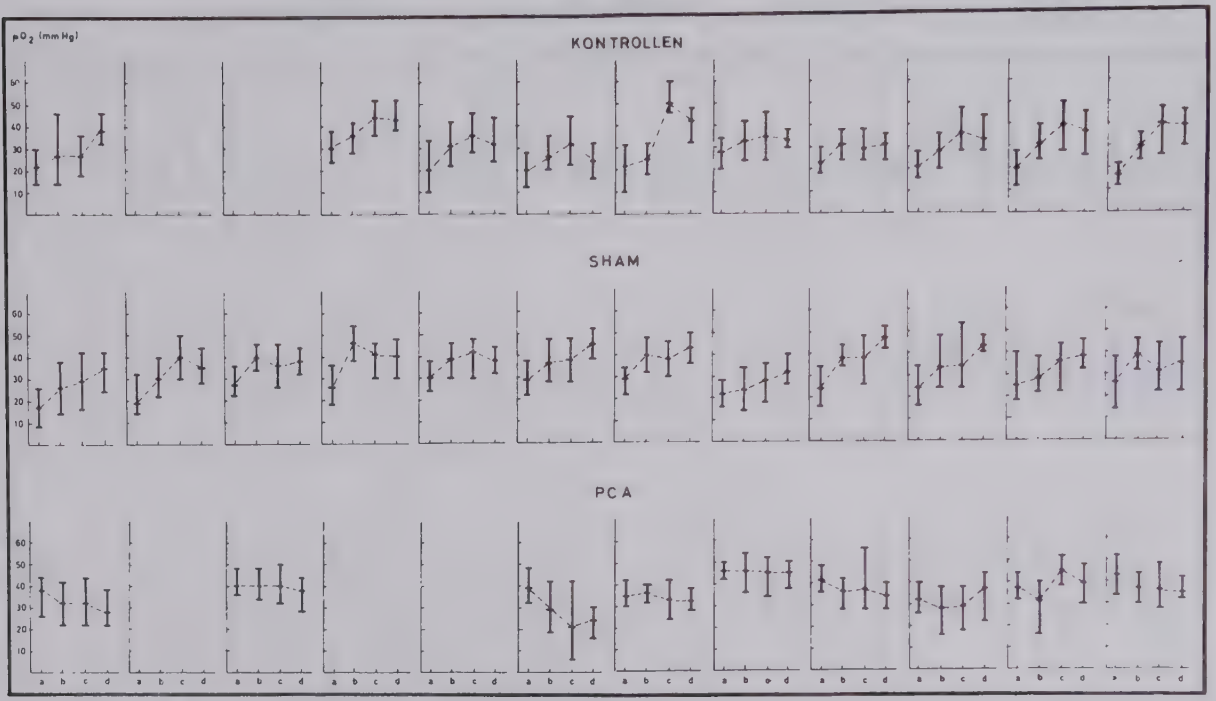


Abb.14 : pO_2-Verläufe, Einzeltiere, 28 Tage p.o..

Abb.15 : pO_2-Verläufe, Einzeltiere, 56 und 245 Tage p.o..

7. Diskussion

Die Sauerstoffpartialdruckverteilung im Muskelgewebe - dargestellt als pO_2-Histogramm - ist das meßbare Endglied einer Kette von aktiven und passiven Transportvorgängen, die der Bereitstellung des Sauerstoffs zum richtigen Zeitpunkt an den richtigen Ort dienen. Wenn sich Störungen der Sauerstoffversorgung im pO_2-Histogramm manifestieren, können daher unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Im Vordergrund stehende Faktoren sind z.B.:

a) eine arterielle Hypoxie
b) eine verminderte O_2-Kapazität des Blutes
c) eine veränderte Lage der O_2-Dissoziationskurve
d) eine veränderte Durchblutung (Makro- wie Mikrozirkulation)
e) ein veränderter Gasaustausch im Gewebe auf Grund gestörter Diffusionsbedingungen.

Welche Ursache bzw. Ursachen für Abweichungen in der Sauerstoffversorgung die entscheidende(n) ist bzw. sind, kann also nicht unmittelbar an dem vorliegenden pO_2-Histogramm erkannt werden. Idealerweise sollten deshalb zusätzlich zum pO_2-Histogramm die einzelnen genannten Faktoren auf ihren jeweiligen Einfluß hin untersucht werden. Die Bestimmung der Muskeldurchblutung und O_2-Diffusionsbedingungen gerade im Bereich der Mikrozirkulation bereitet aber große Schwierigkeiten. Insbesondere die "in vivo"-Verhältnisse waren bisher direkten Untersuchungen nicht zugänglich.

In der Sauerstoffpartialdruckverteilung im Gewebe spiegelt sich auf Grund der hochauflösenden Meßtechnik jedoch auch die Dynamik der lokalen Vorgänge wider, so daß unter bestimmten Voraussetzungen Rückschlüsse auf die interessierenden Faktoren möglich werden. Dafür notwendig ist zum einen die genaue Analyse der normalen Versorgungssituation, zum anderen der detaillierte Vergleich des normalen mit dem abweichenden Verhalten.

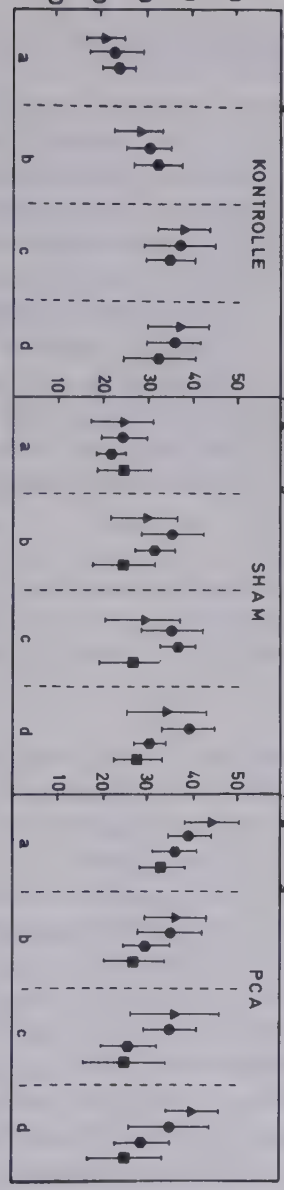


Abb.29 : Ergebnisübersicht von Kontrollen, SHAM und PCA vor, während und nach Muskelreizung; pO_2-Mittelwert-Verlauf und Streubreite der pO_2-Klassen.

7.1. Normale Sauerstoffversorgung

Die Ergebnisse der Kontrolltiere definieren das "Normalverhalten" der Sauerstoffversorgung unter den gewählten experimentellen Bedingungen. Um an diesem "Normalverhalten" die Zusammenhänge zwischen O_2-Antransport und O_2-Versorgung zu erarbeiten, müssen Untersuchungen aus der Muskelphysiologie miteinbezogen werden. Diese sind fast ausschließlich an "in vitro"- oder "in situ"-Präperationen vorgenommen worden, und erst in den letzten Jahren - einhergehend mit der Entwicklung neuer Meßmethoden wie z.B. der pO_2-Messung oder der Mikroembolisationstechnik - ergänzen auch häufiger "in vivo"-Studien die Kenntnisse.
Die Identifikation einzelner bestimmender Größen der O_2-Aufnahme wurde bisher vorwiegend an "in situ"-Modellen versucht, die das komplexe Geschehen mehr oder weniger vereinfachen. Von großem Interesse war dabei u.a. die Beziehung zwischen Muskeldurchblutung und O_2-Aufnahme. Grundsätzlich muß zwischen der Situation in Ruhe und der bei Belastung unterschieden werden.

In der ruhenden Muskulatur zeigen ältere Studien (s. auch Stainsby 1964), daß die O_2-Aufnahme mit der Durchblutungsstärke variierte. Es wurde deshalb angenommen, daß die O_2-Aufnahme direkt von dem zugeführten O_2-Angebot abhängt. Da die arterielle O_2-Konzentration unter physiologischen Bedingungen mit einer Hämoglobin-Sättigung von 97% nahezu konstant ist, sind die Unterschiede im O_2-Angebot allein die Folge der Durchblutungsveränderungen (Schmidt/Thews 1980). Damit aber wäre unter Ruhebedingungen nur die Gesamtdurchblutungsgröße für die O_2-Aufnahme des Muskels verantwortlich. Neuere Untersuchungen an verschiedenen Muskelpräperaten widersprechen dieser These, denn mehrfach blieb die O_2-Aufnahme bei Durchblutungsänderungen unbeeinflußt (Stainsby 1964, Honig 1971, Duran 1974, Whalen 1976). Wenn die Gesamt-O_2-Aufnahme des Muskels aber trotz erhöhter Durchblutung unverändert ist, muß der vermehrte Blutstrom

die Kapillargebiete mit geringerer O_2-Ausschöpfung passieren. Dies deutet auf die Existenz von lokalen Mechanismen hin, welche die O_2-Aufnahme bereits unter Ruhebedingungen dem Bedarf entsprechend regulieren.
Es fiel weiterhin auf, daß bei Untersuchungen mit induzierter Vasodilatation über sympathische Nerven die O_2-Aufnahme konsekutiv zur Durchblutungserhöhung ansteigt (Bolme 1969). Gleichsinniges Verhalten wurde auch bei der Infusion vasodilatorischer Substanzen wie Acetylcholin, Isoproterenol oder Histamin beobachtet, während die simultane Erregung von Vasokonstriktoren die O_2-Aufnahme trotz der insgesamt erhöhten Durchblutung reduzierte (Bolme 1972, Takashita 1976). Die Autoren schlossen daraus, daß die O_2-Aufnahme von der wechselnden effektiven Kapillardichte des durchströmten Muskels abhängt.

Die selektive Kapillardurchblutung nimmt eine bedeutende Rolle in den grundlegenden, wenn auch nicht unumstrittenen Theorien von Chambers und Zweifach 1944 ein. Nach diesem Konzept, das in zahlreichen morphologischen und funktionellen Studien bestätigt wurde, regulieren neben sogenannten "thoroughfare channels", Vorzugskanälen mit geringerem Widerstand (Flußkapillaren), die Verschlußmechanismen der seitlichen Äste dieser Kanäle den Blutfluß zu den nutritiven Kapillaren. Außerdem werden auf Kapillarebene "Diffusionsshunts" beschrieben, die den Austausch zwischen größeren, benachbarten Kapillaren ermöglichen, so daß ein Großteil des Kapillarnetzes umgangen werden kann (Zweifach 1973).
Die Steuerung eines solchen funktionellen Systems mit Flußkapillaren und Diffusionsshunts im Gegensatz zu nutritiven Kapillaren ist letzlich unklar. Vieles spricht dafür, daß der lokale Zellmetabolismus speziell den Blutfluß in die Kapillaren und damit auch die O_2-Versorgung auf dieser Ebene beeinflußt. Lokal vasodilatierende Mechanismen - diskutiert werden u.a. K^+, pH, Osmolarität, ADP, pCO_2 und Laktat (Zweifach 1973, Kessler 1981) - sind z.B. in der Lage, eine

generelle nervale Vasokonstriktion aufzuheben (Honig 1970). Kessler 1984 sieht darüber hinaus den Gewebe-pO_2 selbst als vorherrschenden integrierenden Faktor an, der über spezifische Oxydasen die lokale Mikrozirkulation bestimmt. Die unter physiologischen Bedingungen sehr ähnliche pO_2-Verteilung in den meisten Organen (Ausnahme sind Lunge, Herz und Nierenrinde) führt er ebenfalls auf die dezentralisierte, lokale Regulation der O_2-Aufnahme zurück (Kessler 1981).

Nach diesem etwas ausführlichen, jedoch im Hinblick auf die nachfolgende Diskussion für notwendig erachteten Exkurs zu einigen zur Zeit existierenden Vorstellungen über die Mikrozirkulation und deren Regulation, soll nun konkreter auf die Ergebnisse unserer Untersuchung eingegangen werden (Übersichtsdarstellung der Ergebnisse in Abb.29, S.65).

Die glockenförmige Konfiguration der pO_2-Histogramme, aufgenommen am ruhenden Skelettmuskel der Kontrolltiere, entspricht dem sowohl beim Menschen als auch von verschiedensten tierexperimentellen Messungen her bekannten Normalbild (Schönleben 1976, Lund 1980 a,b, Ehrly 1981, Hauss 1982, Kessler 1984). Im Vergleich zu methodisch identischen Messungen an der Bauchmuskulatur (Heinrich 1984) fällt ein relativ niedriger pO_2-Mittelwert in der Extremitätenmuskulatur auf. Je nach Muskeltyp differierende O_2-Aufnahme und pO_2-Mittelwerte sind aber aus der Literatur bekannt (Schönleben 1976, Lund 1979, Stainsby 1979, Hauss 1982, Bockmann 1983). Wichtigen Einfluß auf den Gewebe-pO_2 hat auch die Verwendung anderer Anästhetika als Äther (Spiegel 1983) und selbstverständlich eine maschinelle Beatmung, so daß dies bei der Interpretation unterschiedlicher Ergebnisse anderer Autoren (z.B. Lund 1981) beachtet werden muß. Die in dieser Untersuchung gemessenen mittleren O_2-Partialdrucke in der Extremitätenmuskulatur der Kontrolltiere stimmen gut mit ebenfalls in Äthernarkose an Ratten erhobenen Werten von Schönleben 1976 überein.

Erheblich höher als unter Ruhebedingungen sind die Anforderungen an die O_2-Versorgung in der arbeitenden Muskulatur. Steigerungen der O_2-Aufnahme um das Vierzig- bis Sechzigfache des Ruhewertes werden z.B. am m.gastrocnemius des Hundes beschrieben (Stainsby 1979). Außerdem stellte Bockmann 1983 bei Untersuchungen an Katzen fest (m.gracilis und m.soleus), daß die O_2-Aufnahme linear mit der Arbeitsmehrdurchblutung und linear zur Kraftentwicklung der isometrisch kontrahierenden Muskulatur zunimmt. Der beachtliche Anstieg des mittleren pO_2 in unseren Histogrammaufnahmen während der Muskelbelastung erstaunt daher nicht. Ebenso deutlich erhöhte O_2-Partialdrucke registrierte Harrison 1984 bei rhythmischer, indirekter Reizung des m.sartorius des Hundes. Mit der Änderung der Stimulationsfrequenz (1Hz -> 2Hz -> 4Hz) stieg der mittlere pO_2 bei seinen Untersuchungen jeweils an, um erst bei einer Frequenz von 20Hz unter jetzt inhomogenerer pO_2-Verteilung etwas abzusinken. Interessanterweise fand sich bei den simultan durchgeführten Kapillardurchblutungsmessungen (Hydrogenauswaschtechnik) eine größere Homogenität und eine zunehmende Flußgeschwindigkeit entsprechend der Frequenzerhöhung. Steigender Zellmetabolismus bei stärkerer Muskelbelastung führt offenbar zu einer effektiveren Nutzung der Kapillardurchblutung bis zu einem Grenzwert, bei dem die O_2-Versorgung trotz weiter steigender Durchblutung nicht mehr verbessert werden kann. Für die von uns gewählte Belastungsstufe ist dieser Grenzwert - der physiologischen Histogrammform nach zu schließen - jedoch noch nicht erreicht. Vielmehr ist eine dem O_2-Mehrbedarf unter Belastung angepaßte, homogene O_2-Versorgung des Gewebes im "steady state" anzunehmen.

Was die Regulationsmechanismen der O_2-Aufnahme in der arbeitenden Muskulatur betrifft, so nimmt die Dominanz lokaler, vom Zellmetabolismus abhängender Vorgänge zu. Weder infundierte gefäßaktive Substanzen (Acetylcholin, ß-Blocker, Katecholamine), noch über nervale Stimulation freigesetzte Transmitter hatten irgendeinen Einfluß auf die O_2-Aufnahme während Muskelkontraktionen (Ronsin 1967, Bolme 1972,

Chapler 1974, Granger 1976, Wilson 1978).

Die in unserer Untersuchung nach Ende der Belastung aufgenommenen pO_2-Histogramme können bestimmten Phasen der "reaktiven Hyperämie" zugeordnet werden. Kramer 1937/38 unterscheidet sowohl für die Durchblutung als auch für die O_2-Aufnahme zwei der Belastung folgende Phasen:

a) eine kurze und stoffwechselintensive frühe Phase mit hoher Durchblutung und O_2-Aufnahme
b) eine daran anschließende, langdauernde späte Phase mit geringer Stoffwechselintensität und nur noch leicht erhöhter Durchblutung und O_2-Aufnahme.

Dementsprechend fällt der von uns beobachtete starke Anstieg des mittleren pO_2 in den ersten Abschnitt mit intensiven Ausgleichsprozessen von Stoffwechseldefiziten, die während der Belastung entstanden sind. In der pO_2-Verteilung Werte von 20 bis 60 mmHg annehmende, dennoch glockenförmig konfigurierte Histogramme weisen darauf hin, daß die O_2-Versorgung in den Kapillargebieten sehr unterschiedlich, aber dem Bedarf angepaßt ist. Unter Berücksichtigung der Überlegungen Zweifachs 1973 zu Messungen des Plasma/Erythrozythen-Verhältnisses während reaktiver Hyperämie (Moore 1971) ist außerdem anzunehmen, daß eine sehr viel größere Anzahl von Kapillaren als in Ruhe jetzt effektiv durchblutet wird.
Die Erholungsprozesse im Muskel sind direkt abhängig vom bereitgestellten O_2-Angebot, wie Energiestoffwechselmessungen (Phosphokreatinin, anorganisches Phosphat, ATP, Glykogen und Laktat) von Idström 1985, durchgeführt am Hinterbein der Ratte, zeigen. Nach Ende der zehnminütigen Belastungsdauer, der gleiche Zeitraum wurde in unserer Untersuchung gewählt, konnte ein vollständiger Ausgleich der schnell verfügbaren Energiereserven nach ca. drei Minuten beobachtet werden. Für den Abbau aller aufgestauten Metabolite reichen allerdings selbst zehn Minuten Ruhepause nach Belastung nicht aus- unseren Histogrammen mit den immer noch erhöhten mittleren pO_2-Werten nach zu urteilen (s. auch Abb.29). Da die O_2-Partialdrucke vermehrt nahe dem Mittelwert liegen und die

sehr hohen Werte abnehmen, passen die Befunde jedoch in die nach Kramer (s.o.) eingeteilte späte Phase der reaktiven Hyperämie.

Zusammenfassend betrachtet können die Ergebnisse der Kontrolltiere in unserer Untersuchung durchaus als "Normalverhalten" gewertet werden, nachdem die Übereinstimmung mit bzw. die Integration in vorliegende Erkenntnisse aus der Muskelphysiologie festgestellt wurde.

7.2. Scheinoperierte Tiere

Die Tatsache, daß die SHAM in Ausmaß und Zeitpunkt des pO_2-Anstieges von den Kontrolltieren abweichen, weist auf einen nicht vermuteten Einfluß der Scheinoperation auf die O_2-Versorgung während und nach der Belastung hin.
Bereits in früheren Untersuchungen waren einige Besonderheiten bei den SHAM aufgefallen, wie z.B. ein Verlust der tageszeitlichen Schwankungen des Muskel-pO_2 und ein Abfall im Ruhehistogramm der Bauchmuskulatur 245 Tage p.o. (Heinrich 1985). Letzterer konnte in unseren Messungen an der Extremitätenmuskulatur nicht bestätigt werden, möglicherweise auf Grund des von vornherein sehr viel niedrigeren pO_2-Niveaus. Genau zum gleichen Zeitpunkt (245 Tage p.o.) aber weichen die SHAM unter Belastung fast völlig vom "Normalverhalten" ab, so daß in dieser Phase, acht Monate nach der Operation, die Veränderungen der pO_2-Versorgung wiederum am ausgeprägtesten sind. Die späte Verstärkung der Phänomene spricht eindeutig gegen die ursächliche Bedeutung des Operationstraumas in der Genese.

In der von uns durchgeführten Operationstechnik nach Lee und Fisher 1961 erfolgt jedoch die Unterbindung der v.pancreaticoduodenalis. Dadurch kommt es zu einer geringen Abnahme des Gesamtpfortaderblutflusses (Hirner 1980), während der Herzzeitvolumenanteil der splanchnischen Zirkulation zunimmt. Partielle Veränderungen treten auch in der systemischen

Zirkulation auf, denn das Herzzeitvolumen sinkt, und die Zirkulationszeit des Blutes ist verlängert. Die Unterschiede sind jedoch zu gering, um allein eine konstante Wirkung auf die O_2-Versorgung unter Belastung auszuüben.

Nach Starzl 1975/76 haben aber sogenannte "hepatotrophen Faktoren" gerade aus dem Bereich des Pankreas - unter diesen speziell Insulin und Glukagon - erheblichen Einfluß auf die Leberregeneration, Glykogenstoffwechsel und die Glukoneogenese. Darüber hinaus wird die Entstehung der hepatoportalen Encephalopathie in engem Zusammenhang mit dem mangelnden direkten Effekt der genannten Faktoren auf die Leber gesehen. Beim Vergleich von PCA-Operationen mit und ohne erhaltene Zufuhr des Blutes aus der v.pancreaticoduodenalis bestätigen geringere histologische und klinische Veränderungen im Gehirn den Einfluß der hepatotrophen Faktoren (Starzl 1975, Rasenack 1980, 1981). Als möglicher zu den Schädigungen führender Mechanismus wird eine Erhöhung des Insulinspiegels diskutiert (Rasenack 1981). Zum einen sind diese Befunde deswegen interessant, weil extrahepatische Störungen nachgewiesen werden, zum anderen ist die Insulinabhängigkeit der Muskelzelle bekannt. Insulin erhöht nicht nur die Zellpermeabilität für Glucose und andere Monosaccharide, Aminosäuren, Fettsäuren und Kalium, sondern bewirkt über eine Steigerung der Glykolyse und des Pentosephosphatshunts auch einen vermehrten O_2-Verbrauch (Buddecke 1980). Mit aller Vorsicht könnte daraus gefolgert werden, daß die fehlende Leberpassage der hepatotrophen Faktoren auf bisher unbekannte Weise die O_2-Versorgung der Muskulatur beeinflußt. Die Fähigkeit der Muskelstrombahn, auf Veränderungen der arteriellen Blutgase zu reagieren, ist aber davon nicht betroffen (Heinrich 1985), so daß eine Störung der Gefäßregulation damit unwahrscheinlich wird. Das pO_2-Verhalten in unseren Messungen soll deshalb noch einmal genauer betrachtet werden. Auffällig ist in den frühen Messungen vor allem der verspätete Anstieg des mittleren pO_2 infolge reaktiver Hyperämie nach Belastungsende (s. auch Abb.29, S.65). Eine relativ

einfache Erklärung für diese Beobachtung wäre, daß der Zellstoffwechsel die Belastung schlechter kompensiert, der O_2-Verbrauch gesteigert ist und damit erst später wieder die normale O_2-Versorgung erreicht wird. Solch ein Einfluß auf den Zellmetabolismus könnte nach den oben erwähnten Untersuchungen gerade dem Insulin zukommmen.

7.3. Tiere mit portokavaler Anastomose

Bei den vielfältigen Störungen des Körperhaushaltes infolge PCA (s. Tab.1, Kapitel 2) den verantwortlichen Pathomechanismus herauszufinden, der die beobachteten Abweichungen in der Sauerstoffversorgung erklärt, ist eine schwierige Aufgabe. Über die Beantwortung der eingangs gestellten Fragen (s. Kapitel 3) wird im folgenden eine Annäherung an dieses Problem versucht, wozu die getrennte Abhandlung von Ruhe- bzw. Belastungsergebnissen erneut sinnvoll erscheint.

Der frühe postoperative Anstieg des mittleren pO_2 in der ruhenden Extremitätenmuskulatur bei den Tieren mit PCA (7 - 56 Tage p.o., s. auch Abb.29, S.65) bestätigt eindrucksvoll in Ausmaß und Zeitpunkt die Ergebnisse an der Bauchmuskulatur (Heinrich 1985). Lediglich das pO_2-Niveau ist meßortabhängig verschieden, wie bereits oben diskutiert. In der späten postoperativen Phase (245 Tage p.o.) dagegen unterscheiden sich die Befunde:
- an der Bauchmuskulatur findet eine vollständige Rückkehr des mittleren pO_2 bis zum vergleichbaren Ruhewert der Kontrollen statt, allerdings mit deutlicher Inhomogenität der pO_2-Verteilung (Heinrich 1985)
- an der Extremitätenmuskulatur bleibt der mittlere pO_2 auf einem erhöhten Wert, während die Histogrammform unverändert glockenförmig ist.

Heinrich 1985 erklärt die Veränderungen in der O_2-Versorgung in der frühen postoperativen Phase mit einer erzwungenen Mehrperfusion des Muskels infolge Hyperzirkulation, während

er in der späten Phase einen von der allgemeinen Hämodynamik unabhängigen Vorgang annimmt. Tatsächlich ist es naheliegend bei Kenntnis der hämodynamischen Parameter, deren Einfluß zu favorisieren (steiler postoperativer Anstieg des Herzzeitvolumens, etc.; s. auch Tab.1, Kapitel 2). Ein in der Ursache-Wirkungsbeziehung etwas anderer Zusammenhang läßt sich jedoch insofern vermuten, als normalerweise die O_2-Versorgung auch unter Ruhebedingungen dem Bedarf entsprechend reguliert wird und sich Durchblutungsveränderungen nicht auf die O_2-Aufnahme in der Muskulatur auswirken müssen (s. auch Kapitel 7.1.). Aus den Überlegungen ergibt sich folgendes, im weiteren procedere zu bestätigendes Konzept: Eine lokale, eventuell generelle Regulationsstörung in der O_2-Versorgung auf Organebene bildet die Voraussetzung für den enormen Einfluß der Hyperzirkulation auf den Muskel-pO_2 (immerhin bewirkt der nur 30% Anstieg des Herzzeitvolumens eine 120% Erhöhung des Gewebe-pO_2; Heinrich 1985).
Auf der Basis einer permanent vorhandenen Regulationsstörung wird es z.B. besser verständlich, warum die veränderte O_2-Versorgung trotz Rückbildung der Hyperzirkulation (Liehr 1975) bis in die späte postoperative Phase hinein weiter besteht. Die Diskrepanz in der Ausprägung der Befunde an Bauch- bzw. Extremitätenmuskulatur 245 Tage p.o. könnte darauf beruhen, daß sich die Störungen nicht jeweils identisch manifestieren, sondern z.B. von der Struktur und Dichte des Kapillarnetzes abhängen. Wichtig ist es deshalb auch zu erwähnen, daß nur an der Bauchmuskulatur schon in der frühen postoperativen Phase inhomogene pO_2-Verteilungsmuster auftreten, die für eine Maldistribution des Mikroflusses Anhalt geben.

Bedeutend mehr Klarheit in das bisher skizzierte Bild bringen die Belastungsergebnisse der PCA (s. auch Abb.29, S.65). Zu allen postoperativen Zeitpunkten wird hier das gleiche paradoxe Absinken des mittleren pO_2 beobachtet. Schon allein dadurch ist es ausgeschlossen, daß die Hyperzirkulation der

entscheidende Faktor für die Störungen der O_2-Versorgung ist, denn sonst müßte zumindest ein weniger starkes Abweichen vom "Normalverhalten" im späten postoperativen Verlauf erwartet werden. Gerade das Gegenteil ist der Fall. Außerdem gibt es keinen Grund dafür, daß die Hyperzirkulation einen Anstieg des mittleren pO_2 während der reaktiven Hyperämie verhindern sollte. Weder boten die Tiere irgendwelche Erschöpfungszeichen in der Kraftentwicklung der Muskelkontraktionen, noch weisen die Histogramme während der Belastung lokale Hypoxiebezirke auf, so daß eine verminderte Durchblutung des Muskels wegen Kreislaufüberforderung nicht in Betracht kommt. Für die Erklärung der Phänomene unter Belastung müssen also andere Ursachen als die Hyperzirkulation entscheidend sein.

In unseren Meßergebnissen fällt auf, daß während der Belastung zwar der mittlere pO_2 leicht absinkt, die O_2-Versorgungslage jedoch noch gut kompensiert ist, da normal konfigurierte Histogramme vorliegen. Erst nach Ende der Belastung, also in dem Moment, wo alle durch die Muskelkontraktionen bisher bedingten Gefäßkompressionen wegfallen und die reaktive Durchblutungssteigerung einsetzt, treten die empfindlichen Störungen mit deutlicherer Zunahme der tieferen pO_2-Klassen auf. Dies kann nur bedeuten, daß der O_2-Antransport in die Bedarfsgebiete dann nicht mehr ausreicht. Welche Möglichkeiten kommen aber für die Begrenzung des O_2-Transportes unter diesen Umständen in Frage?

1. Verminderte O_2-Kapazität des Blutes oder arterielle Hypoxie
2. Diffusionsstörungen für O_2 auf Kapillarebene
3. Unzureichender Blutfluß speziell in den nutritiven Kapillaren der O_2-Bedarfsgebiete.

ad 1.) Eine verminderte O_2-Kapazität schließen die Bestimmungen des Blutbildes drei Wochen nach Anlage einer PCA aus, da Hb, Hk und Erythrozythenzahl unverändert sind (Hirner 1981). Das Vorliegen einer arteriellen Hypoxie ist ebenfalls unwahrscheinlich, da sonst zumindest eine Linksverschiebung in den

pO_2-Histogrammen während der Belastung zu erwarten wäre.
ad 2.) Nach dem ersten Fickschen Diffusionsgesetz wird die O_2-Abgabe an das Gewebe neben dem O_2-Partialdruckgefälle von der Länge der Diffusionstrecke, dem Diffusionswiderstand in den zu durchwandernden Strukturen und der Größe der Austauschfläche bestimmt. Gegen strukturbedingte, generelle O_2-Diffusionsstörungen spricht die Tatsache, daß der mittlere Muskel-pO_2 in Ruhe erhöht ist und normale Histogrammkonfiguration während der Belastung beobachtet werden. Auch die Durchsicht der Literatur ergab keinen Anhalt für solche strukturellen Veränderungen auf Kapillarebene.
Eine verminderte Austauschfläche zwischen Erythrozythen und Kapillarwand kommt z.B. durch einen erhöhten Plasmaanteil des Blutes zustande. Obwohl die hämodynamischen Umstellungen bei den PCA-Tieren mit gesteigertem Plasmavolumen einhergehen, ist dieser Zusammenhang bereits mit den Argumenten des zeitabhängigen Verlaufs der Hyperzirkulation widerlegt. Unterschiedliche Erythrozythen/Plasmaverhältnisse entstehen aber ebenso durch die Regulation des Blutflusses in die Kapillaren (Moore 1971). Außerdem kann damit über die Kapillarweite und die Strömungsgeschwindigkeit die O_2-Austauschfläche zusätzlich beeinflußt werden.
ad 3.) Die beiden zuletzt genannten Aspekte leiten über zur wahrscheinlichen Ursache für die gestörte O_2-Bereitstellung bei den Tieren mit PCA. Normalerweise strömt auf Grund lokaler Regulationsmechanismen das Blut bevorzugt in die Kapillargebiete mit dem höchsten O_2-Bedarf. Genau diese Bedarfsregulation scheint bei den Tieren mit PCA nicht richtig zu funktionieren.
Deshalb werden in der ruhenden Muskulatur zunächst Kapillaren überversorgt, deren zugeordnete Zellgebiete keinen so großen O_2-Bedarf haben; es resultiert im Meßergebnis ein inadäquat hoher mittlerer Gewebe-pO_2. Unter "leichter" Belastung steigt der O_2-Bedarf der Muskelzellen an, aber die zugehörigen nutritiven Kapillaren werden nicht entsprechend vermehrt durchblutet oder bleiben eventuell ganz geschlossen; folgerichtig sinkt der mittlere pO_2 ab. Die relativ geringen Anforderun-

gen an die Muskulatur und das hohe Ausgangsniveau des Ruhe-pO_2 verhindern in dieser Phase noch das Auftreten lokaler O_2-Unterversorgung. Mit dem Einsetzen der reaktiven Hyperämie nach "starker" Belastung ist der O_2-Bedarf der Zellen dann infolge der aufgestauten Stoffwechselprodukte extrem gesteigert. Der unveränderte Blutstrom an den nutritiven Kapillaren vorbei führt zu einer Grenzsituation der O_2-Versorgung in den betroffenen Kapillargebieten; im pO_2-Histogramm drückt sich dies in einer Zunahme der anoxienahen pO_2-Werte aus.

Unsere Ergebnisse sprechen am ehesten dafür, daß das Gefäßsystem - insbesondere im Bereich der Mikrozirkulation - nicht so reagiert, wie es die Stoffwechselsituation erfordert. Andere Befunde bzw. Theorien aus der Literatur unterstützen die Annahme einer gestörten Gefäßregulation insofern, als die normale, den Gefäßtonus erhaltende Innervation in mehrfacher Weise beeinträchtigt sein kann. Erster allgemeiner Hinweis dafür ist der verminderte totale periphere Widerstand, der interessanterweise in der späten postoperativen Phase nochmals abfällt (Liehr 1975, Heinrich 1985).
Gleichzeitig kontrastiert damit der Befund erhöhter Plasma- bzw. Harnspiegel von Noradrenalin und Adrenalin bei Ratten mit PCA und Patienten mit Leberzirrhose (Henriksen 1981, Grün 1984). Diese "Steigerung der allgemeinen sympathischen Aktivität" könnte jedoch auch als Versuch gedeutet werden, die verminderte Ansprechbarkeit der Gefäße in der Peripherie zu kompensieren, indem die adrenergen Transmitter vermehrt aus dem Nebennierenmark freigesetzt werden.
Weitere gefäßaktive Substanzen sind in ihrer Konzentration bei den Tieren mit PCA erhöht. Grün 1984 berichtet über eine vermehrte Freisetzung sowohl vasodilatorischer wie vasokonstriktorischer Prostaglandine, die über die Abschwächung (PgE) bzw. Verstärkung (PgF_2) der pressorischen Effekte von Noradrenalin wirken.
Die Plasmaspiegel der Substanz "P", einem potenten vasodilatierenden intestinalen Peptid, steigen bei Patienten im

hepatischen Koma in direkter Korrelation zur Noradrenalinkonzentration an (Hörtnagel 1984). Es ist naheliegend, daß die vasoaktiven intestinalen Peptide (VIP) ebenso infolge einer PCA zunehmen.
Schließlich werden "Endotoxine" intestinaler Herkunft, d.h. enterale Bakterien und deren Produkte, die normalerweise das retikuloendotheliale System (RES) der Leber aus dem portalvenösen Blut filtriert, für eine "sympathiconervöse Dysregulation" des Gefäßsystems und daraus resultierende Blutumverteilung in der Niere des PCA-Tieres verantwortlich gemacht (Grün 1976). Diese Stoffe, die zudem starke Liberatoren vasoaktiver biogener Amine sind und zytotoxisch wirken, wurden bereits drei Tage nach Anlage einer PCA nachgewiesen (Keraan 1974). Durch ihre Injektion kann bei gesunden Tieren der bekannte "hyperzirkulatorische Zustand" hervorgerufen werden, weshalb sie als bedeutender Faktor in der Pathogenese der Veränderungen nach PCA angesehen werden (Liehr 1981).

Welcher engere Zusammenhang könnte zwischen unseren Ergebnissen und den verschiedenen Einflüssen auf die Gefäßregulation bestehen?
Einiges spricht dafür, daß sich auf Grund der PCA eine generell herabgesetzte Empfindlichkeit des Gefäßsystems für tonusregulierende Mechanismen einstellt. Für die gestörte Sauerstoffversorgung bei den Tieren mit PCA wäre das eine plausible Erklärung: Die lokalen und zellstoffwechselabhängigen Faktoren (K^+, pH, Osmolarität, etc.), die den Blutstrom in die nutritiven Kapillaren lenken, sind durch das nicht normal reaktionsfähige Gefäßsystem in ihrer Wirkung abgeschwächt. Besonders stark macht sich dies unter Belastung bemerkbar, da die lokalen Steuerungsvorgänge dann stärker dominieren (s. auch 7.1.). Ob letztlich eine Reizüberflutung durch vasoaktive Substanzen oder ein zytotoxischer Effekt der Endotoxine als Ursache vorliegt, muß zunächst offenbleiben.
Zur differenzierenden Abklärung könnten folgende Unter-

suchungen dienen:
a) Infusion verschiedener Sympathikomimetika und entsprechender Rezeptorenblocker bei den Tieren mit PCA mit dem Ziel, die Gefäßansprechbarkeit und deren Auswirkung auf die Sauerstoffversorgung zu überprüfen.
b) Darmsterilisation sofort nach Anlage der PCA, bzw. Infusion von Endotoxinen bei gesunden Tieren, um die Effekte auf die O_2-Versorgung in Ruhe und unter Belastung zu beobachten.

Der Ausblick in die Pathogenese der O_2-Versorgungsstörungen nach Anlage einer PCA erfolgte teilweise auf der Basis noch unzureichend geklärter Zusammenhänge und bleibt daher vorerst spekulativ. An wesentlichen Resultaten der vorliegenden Untersuchung sind aber - kurz zusammengefaßt - festzuhalten:
1. Bei erhöhtem O_2-Bedarf ist die Versorgung der Muskulatur bei den Tieren mit PCA deutlich beeinträchtigt, bleibt aber zumindest bei geringen Anforderungen ohne Konsequenzen für die Leistungsfähigkeit.
2. Die Störungen nehmen im späten postoperativen Verlauf zu.
3. Die Hyperzirkulation kann sich nur als sekundäres Phänomen überlagern und nicht der entscheidende pathogenetische Faktor sein.
4. Die verschlechterte O_2-Versorgung unter Belastung wird durch einen pathogenetischen Mechanismus hervorgerufen, der seinen Einfluß unmittelbar in den peripheren Muskelgebieten ausüben muß.
Abschließend sei noch ein Hinweis erlaubt, der einen Bezug zwischen den tierexperimentellen und klinischen Befunden herstellt. Wie bereits oben erwähnt (s. Kapitel 1), bewirkt ein Anstieg des arteriellen pO_2 bei Patienten mit Leberzirrhose nicht einen adäquaten Anstieg des Muskel-pO_2. Wird dazu das erhöhte Ausgangsniveau des mittleren pO_2 berücksichtigt, bestehen Parallelen zum Verhalten des mittleren pO_2 bei den Tieren mit PCA unter Belastung. In beiden Fällen führt ein Zustand, der normalerweise den Anstieg des Muskel-pO_2 auslöst, nicht zu dem erwarteten Ergebnis.

8. Zusammenfassung

Die Auswirkungen einer portokavalen Anastomose (PCA) auf die Sauerstoffversorgung der ruhenden und arbeitenden Skelettmuskulatur wurde an Hand der pO_2-Verteilung im Gewebe bestimmt.

Bei zwölf weiblichen Ratten mit PCA fanden die pO_2-Messungen über eine postoperative Zeitspanne von acht Monaten statt (7, 28, 56 und 245 Tage p.o.). Altersentsprechende Kontroll- und scheinoperierte Tiere dienten als Vergleichskollektive für die Bewertung der Ergebnisse.
Zur Induktion einer O_2-Bedarfserhöhung wurde der m.biceps femoris direkt elektrisch stimuliert bei simultaner Registrierung des Gewebe-pO_2 mit Hilfe der Mehrdrahtoberflächenelektrode nach Kessler und Lübbers. Die Belastung der Muskulatur erfolgte in Form rhythmischer, isometrischer Kontraktionen zunächst mit geringerer, in einer zweiten Phase mit höherer Intensität.

An der ruhenden Extremitätenmuskulatur konnte der von methodisch identischen Untersuchungen an der Bauchmuskulatur her bekannte Anstieg des mittleren pO_2 in der frühen postoperativen Phase nach PCA bestätigt werden. Es zeigte sich jedoch in der späten postoperativen Phase ein Fortbestehen der pO_2-Erhöhung, das nicht mit den Befunden an der Bauchmuskulatur übereinstimmte. Unter Belastung der Muskulatur kam es bei den Kontroll- und scheinoperierten Tieren zu einem deutlichen Anstieg des mittleren pO_2, dem nach Belastungsende eine zweite pO_2-Erhöhung folgte. Im Gegensatz dazu wurde bei den Tieren mit PCA zu allen postoperativen Zeitpunkten ein paradoxer Abfall des mittleren pO_2 beobachtet, der sich auch nach Ende der Belastung nicht vollständig ausglich.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß infolge einer PCA die Sauerstoffversorgung in der Peripherie sowohl unter

Ruhebedingungen als auch bei Belastung und in der Phase der reaktiven Hyperämie nicht dem Bedarf entsprechend reguliert werden kann. Als Ursache der Störungen wird eine Fehlverteilung des Blutstromes im Bereich der Mikrozirkulation angenommen, die möglicherweise durch eine generell herabgesetzte Ansprechbarkeit des Gefäßsystems für tonusregulierende Mechanismen bedingt ist.

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Schomerus möchte ich sehr für die Überlassung des Themas und für sein beständiges, aufmunterndes Interesse während der Durchführung der Experimente danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. R. Heinrich verdanke ich die geduldige Einführung in die wissenschaftliche Arbeitsweise sowie die permanente Motivation zu eigenständigen Denkansätzen. Als eine große Hilfe habe ich die über wissenschaftliche Fragen weit hinausgehende Betreuung empfunden.

Herrn Prof. Dr. Ch. Weiss und Herrn Dr. Fleckenstein (Physiologisches Institut der Universität Lübeck) danke ich für die unkomplizierte Hilfe und den Rat bei methodischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt Fr. Dipl. Biol. M. Günderoth-Palmowski, die mich mit großem persönlichem Einsatz bei den Tierexperimenten unterstützte. Ihre unermüdliche, konstruktive Kritik und Beharrlichkeit im Detail trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Für die Erstellung der Fotografien und Grafiken danke ich Fr. Dürnay und Fr. Bicheler aus der Fotoabteilung der Med. Klinik Tübingen.

Die Untersuchung wurde mit Unterstützung der DFG (HE 1293/1-1) durchgeführt.

9. Literaturverzeichnis

1 Abelmann, W.H., H.J. Kowalski, W.F. Mc Neely: The hemodynamic response to exercise in patients with Laennec´s cirrhosis. J.Clin. Invest. 34 (1955), 690

2 Assal, J.P., R. Levrat, W. Stauffacher, A.E. Renold: Metabolic consequences of portacaval shunting in the rat. Effects on weight, food intake, intestinal absorbation and hepatic morphology. Z. Ges. Exp. Med. 154 (1971), 87

3 Baldessarini, R.J., J.E. Fisher: S-adenosylmethionine following portacaval anastomosis. Surgery 62 (1967), 311

4 Baltzer, G., H. Arndt, G.M. Martini: Sauerstoffuntersättigung und veränderte Hämodynamik bei Leberzirrhose. Klin. Wochenschr. 51 (1973), 1033

5 Bismuth,H., J.P. Benhamou, J. Lataste: L'anastomose porto-cave experimentale chez le rat normal. Technique et resultats preliminaires. La presse medicale 71/39 (1963), 1859

6 Bockmann, E.L.: Blood flow and oxygen consumption in active soleus and gracilis muscles in cats. Am. J. Physiol. 244 (1983), 546

7 Bolme, P., J. Novotný: Oxygen uptake in skeletal muscle of the anesthetized dog during sympathetic vasodilation. Acta Physiol. Scand. 77 (1969), 333

8 Bolme, P., D.J. Gagnon: The effects of vasodilating drugs and vasoconstrictor nerve stimulation on oxygen uptake in skeletal muscle. Europ. J. Pharma. 20 (1972), 300

9 Brölsch, C.: Veränderungen der Mikrozirkulation der normalen und zirrhotischen Rattenleber nach portosystemischen Anastomosen. Habilitationsschrift, Hannover (1980)

10 Brown, J.B., G.P. Crean, J. Ginsburg: Oestrogen metabolism and excretion in liver desease. Gut 5 (1964), 56

11 Buddecke, E.: Grundriss der Biochemie. 6.Auflage, De Gruyter Berlin, New York (1980)

12 Cavanagh, J.B., P.D. Lewis, F. Blackmore, M.H. Kyu: Changes in cerebellar cortex in rats with portacaval anastomosis. J. Neurol. Sci. 15 (1972), 13

13 Chambers, R., B.W. Zweifach: Topography and function of the mesenteric circulation. Am. J. Anat. 75 (1944), 173

14 Chapler, C.K., Katrusiak, J.: Blood flow and carbohydrate metabolism in dog skeletal muscle in situ following propanolol. Med. and Sci. in Sports, 6 (1974), 193

15 Claypool, G., M. Delp: Hemodynamic studies in patients with Laennec's cirrhosis. Am. J. Med. Sci. 234 (1957), 48

16 Daoud, F.S., J.T. Reeves, J.W. Schaefer: Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. J. Clin. Invest. 51 (1972), 1076

17 Duran, W.N., E.M. Renkin: Oxygen consumption and blood flow in resting mammalian skeletal muscle. Am. J. Physiol. 226 (1974), 173

18 Ehrly, A.M.: Messung des Gewebesauerstoffdruckes bei Patienten. Hrsg. Ehrly, A.M., Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden (1981)

19 Eisenberg, S.: Blood volume in patients with Laennec's cirrhosis of the liver as determined by radioactive chromium tagged red cells. Am. J. Med. 20 (1956), 189

20 Eklöf, B., T. Holmin, H. Johannson, B.K. Siesjö: Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen in rats with portacaval anastomosis. Acta Physiol. Scand. 90 (1974), 337

21 Epstein, M., D.P. Merk, N.K. Hollenberg, D.F. Adams, T.C. Chalmers, H.L. Abrams, J.L. Merill: Renal failure in the patient with cirrhosis. Am. J. Med. 49 (1970), 175

22 Fazekas, J.F., H.E. Ticktin, W.R. Ehrmanntraut, R.W. Alman: Cerebral metabolism in hepatic insufficiency. Am. J. Med. 21 (1965), 843

23 Fleckenstein, W., R. Heinrich, A. Huber, W. Grauer, H. Schomerus, M. Günderoth, W. Dölle, Ch. Weiss: Muscle pO_2 distribution and pulmonary gas transfer in patients with liver cirrhosis. Atemgaswechsel und O_2-Versorgung der Organe, Hrsg. J. Grote und E. Witzleb, Franz Steiner Verlag Wiesbaden 12 (1984), 125

24 Funovics, J.: Die zerebrale Manifestation im Syndrom des Koma hepaticum. Wiener Klin. Wochenschr. 87 (1975), Suppl. 35

25 Gatta, A., C. Merkel, M. Grassetto, L. Milani, R. Zuin, A. Ruol: Enhanced renal sympathetic tone in liver cirrhosis: evaluation by intrarenal administration of dihydroergocristine. Nephron 30 (1982), 364

26 Gordon, M.J., L.R.M. Del Guerico: Late effects of portasystemic shunting procedures on cardiorespiratory dynamics. Ann. Surg. 176 (1972), 672

27 Grange, D., S. Chauvaud, M.J. Thangapregassam, H. Bismuth: Electrocortigraphic disturbences after portacaval shunt in the rat: a quantitative evaluation. Biomed. 23 (1975), 76

28 Granger, H.J., A.H. Goodman, D.N. Granger. Role of resistance and exchange vessels in local microvascular control of skeletal muscle oxygenation in the dog. Circ. Research 38 (1976), 379

29 Grün, M., H. Liehr, H. Thiel, U. Rasenack: Effect einer Endotoxinämie auf die renale und intrarenale Hämodynamik bei Ratten mit und ohne portokavale Anastomose. Z. f. Gastroenterologie 14 (1976), 285

30 Grün, M., H. Wernze, M. Goerig, B. Höfler, G. Peter: Hyperkataboler Streß bei experimentellem portokavalen Shunt: Aktivierung von Sympathikus und Prostaglandinsystem. Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 90 (1984)

31 Grunewald, W.: Zur Theorie der Ausgleichsvorgänge an Pt-Elektroden und ihre mathematischen Grundlagen. Inauguraldissertation, Marburg (1966)

32 Hahn, E.G., U. Ott, G.A. Martini: Die Leberfibrose. Z. f. Gastroenterologie 18 (1980), 453

33 Harrison, D.K., J. Höper, H. Günther, H. Vogel, K.H. Frank, M. Brunner, R. Ellermann, M. Kessler: Microcirculation and pO_2 in skeletal muscle during respiratory hypoxia and nerval stimulation. Adv. Exp. Med. Biol. 169 (1984), 477

34 Hauss, J., K. Schönleben, H.U. Spiegel: Therapiekontrolle durch Überwachung des Gewebe-pO_2. Aktuelle Probleme Angiologie, Huber-Verlag, Bern 41 (1982)

35 Hegglin, R., W. Rutishauer, G. Kaufmann, E. Lüthy, H. Scheu: Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Thieme, Stuttgart (1962)

36 Heinrich, R., W. Grauer, H. Schomerus, M. Günderoth, J. Höper, M. Kessler: Measurements of local pO_2 in the resting skeletal muscle of rats with portacaval anastomosis (PCA) under normoxic conditions. Oxy. Transp. to Tissue, Bruley, Bicher, Reneau, eds., Plenum Press, New York (1984)

37 Heinrich, R.: Messungen des Sauerstoffdrucks im Gewebe bei Leberatrophie und Leberzirrhose. Tierexperimentelle Studien und klinische Untersuchungen an Patienten. Habilitationsschrift, Tübingen (1985)

38 Henriksen, J.H., J.H., N.J. Christensen, H. Ring-Larsen: Noradrenalin and adrenalin concentrations in various vascular beds in patients with cirrhosis. Relations to hemodynamics. J. Clin. Physiol. 1 (1981), 293

39 Henzel, J., J.G. Turcotte, C.G. Child: The response of normal rats to portacaval shunt. Arch. Surg. 86 (1963), 342

40 Hirner, A.: Die zusätzliche Pfortader-Arterialisation im Vergleich zur alleinigen portokavalen Anastomose bei der gesunden und zirrhotischen Ratte - biochemische, pharmakokinetische und morphologische Untersuchungen. Habilitationsschrift, Berlin (1980)

41 Hörtnagel, H., K. Lenz, A. Singer, G. Kleinberger, H. Lochs: Substance P is markedly increased in plasma of patients with hepatic coma. Lancet 1 (1984), 480

42 Honig, C.R., J.L. Frierson, J.L. Patterson: Comparison of neural controls of resistance and capillary density in resting muscle. Am. J. Physiol. 218 (1970), 937

43 Honig, C.R., J.L. Frierson, C.N. Nelson: O_2 transport and $\dot{V}O_2$ in resting muscle: significance for tissue-capillary exchange. Am. J. Physiol. 220 (1971), 357

44 Huber, A., H. Schomerus, U. Reinhard: Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose. Beziehungen zu Störungen des pulmonalen Gasaustausches. Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 86 (1980), 1182

45 Hutchinson, D.C.S., R.P. Sapru, M.D. Sumerling, G.W.K. Donaldson, J. Richmond: Cirrhosis, cyanosis and polycythaemia, multiple av.-anastomoses. Am. J. Med. 45 (1968), 139

46 Idström, J.-P., V.H. Subramanian, B. Chance, T. Schersten, A.-C. Bylund-Fellenius: Oxygen dependance of energy metabolism in contracting and recovering rat skeletal muscle. Am. J. Physiol. 248 (1985), 40

47 Keraan, M., O.L. Meyers, G.H.C. Engelbrecht, R. Hickmann, S.J. Saunders, J. Terblanche: Increased serum immunoglobin levels following portacaval shunt in the normal rat. Gut 15 (1974), 468

48 Kessler, M., D.W. Lübbers: Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener pO_2-Elektroden. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 291 (1966), 82

49 Kessler, M., J. Höper: Oxygen electrodes - a brief review. Frontiers of Biol. Energ., Electrons to Tissue 2 (1978), 1379

50 Kessler, M., J. Höper, D.W. Lübbers, S. Ji: Local factors affecting regulation of microflow, O_2 uptake and energy metabolism. A.G.B. Kovách, E. Dóra, M. Kessler, I.A. Silver (eds.), Adv. Physiol. Sci. 25 (1981), 155

51 Kessler, M., J. Höper, D.K. Harrison, K. Skolasinska, W.P. Klövekorn, F. Sebening, H.J. Volkholz, I. Beier, C. Kernbach, V. Rettig, H. Richter: Tissue O_2 supply under normal and pathological conditions. Adv. Exp. Med. Biol. 169 (1984), 69

52 Klassen, G.A., A. Aronoff, G. Karpati: Forearm metabolism in patients with chronic liver disease. J. Clin. Sci. 37 (1969), 455

53 Kontos, H.A., W. Shapiro, H.P. Mauck, J.L. Patterson: General and regional circulatory alterations in cirrhosis of the liver. Am. J. Med. 37 (1964), 526

54 Kunze, K.: Das Sauerstoffdruckfeld im normalen und pathologisch veränderten Muskel. Springer Berlin, Heidelberg, New York (1969)

55 Kühn, H.A.: Die Pathogenese des Koma hepaticum. Dtsch. Med. Wochenschr. 83 (1958), 658

56 Kramer, K., W. Quensel: Untersuchungen über den Muskelstoffwechsel des Warmblüters. Der Verlauf der Muskeldurchblutung während der tetanischen Kontraktion. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 239 (1937), 620

57 K. Kramer, F. Obal, W. Quensel: Untersuchungen über den Muskelstoffwechsel des Warmblüters. Die Sauerstoffaufnahme des Muskels während rhythmischer Tätigkeit. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 241 (1938), 717

58 Lancestremere, R.G., P.L. Davidson, L.E. Earley, F.J. O'Brian, S. Papper: Renal failure in Laennec's cirrhosis, II: Simultaneous determination of cardiac output and renal hemodynamics. J. Clin. Invest. 41 (1962), 1922

59 Lauterburg, B.H., V. Sautter, R. Preisig, J. Bircher: Hepatic functional deterioration after portacaval shunt in the rat. Gastroenterology 71 (1976), 221

60 Lee, S.H., B. Fisher: Portacaval shunt in the rat. Surg. 50 (1961), 668

61 Lee, S., J.G. Chandler, C.E. Brölsch, Y.M. Flamant, M.J. Orloff: Current research review. Portacaval anastomosis in the rat. J. Surg. Res. 17 (1974), 53

62 Liebermann, F.L., T.B. Reynolds: Plasma volume in cirrhosis of the liver: Its relation to portal hypertension, ascites and renal failure. J. Clin. Invest. 46 (1967), 1297

63 Liehr, H., M. Grün, H. Thiel, H. Rost: Hämodilution und Hyperzirkulation als Kompensationsmechanismus reduzierter portaler Leberdurchblutung bei portaler Hypertension. Zeits. f. Gastroenterologie 11 (1973), 391

64 Liehr, H., M. Grün, H. Thiel: Systemische Zirkulation bei portaler Hypertension. Z. f. Gastroenterologie 13 (1975), 133

65 Liehr, H., M. Grün: Experimentelle portale Hypertension. Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 82 (1976), 274

66 Liehr, H.: Zur Auswirkung einer portokavalen Anastomose auf die Leber der Ratte. Z. f. Gastroenterologie 11 (1977), 687

67 Liehr, H., M. Grün, H. Thiel, U. Rasenack, D. Brunswig: Lebernekrose als Folge einer Endotoxinämie bei der portokavalen Shunt-Ratte. Kon. f. Inn. Med. (1981), 1344

68 Lübbers, D.W.: Grundlagen und Bedeutung der lokalen Sauerstoffdruckmessung und des pO_2-Histogramms für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung der Organe und des Organismus. In Ehrly: Messung des Gewebesauerstoffdruckes bei Patienten, Witzstrock, Baden-Baden (1981), 11

69 Lund, N.: Studies in skeletal muscle surface oxygen pressure fields. Linköping University med. diss. no. 71 (1979)

70 Lund, N., J. Jurfeld, S.D. Lewi: Skeletal muscle oxygen pressure fields in healthy human volunteers. A study of the normal state and the effect of different arterial oxygen pressures. Acta Anaesth. Scand. 24 (1980), 272

71 Lund, N., S. Ödmann, D.H. Lewis: Skeletal muscle oxygen pressure fields in rats. A study of the normal state and the effects of local anaesthetics, local trauma and hemorrhage. Acta Anaesth. Scand. 24 (1980), 155

72 Lund, N.: Skeletal muscle surface oxygen pressure fields in normal human volunteers and in critical ill patients. In: Ehrly: Messung des Gewebesauerstoffdruckes bei Patienten. Witzstrock, Baden-Baden (1981)

73 Lunzer, M., S.P. Newman, S. Sherlock: Skeletal muscle blood flow and neurovascular reactivity in liver disease. Gut 14 (1973), 354

74 Martin, J.R.: Portacaval anastomosis in rats: Effects on behaviour and brain serotonin metabolism. Pharm. Biochem. and Behaviour 18 (1983), 269

75 Martini, G.A., J.E. Hagemann: Über Fingernagelveränderungen bei Leberzirrhose als Folge veränderter peripherer Durchblutung. Klin. Wochenschr. 34 (1956), 25

76 Martini, G.A.: Das sogenannte hepatorenale Syndrom. Handb. klin. Med., H. Schwiegk (ed.), Springer, Berlin, Heidelb., New York 8 (1968), 350

77 Martini, G.A., G. Baltzer, H. Arndt: Some aspects of circulatory disturbances in cirrhosis of the liver. Progress in liver diseases. H. Popper, F. Schaffner (eds.), Grune&Strutton, New York (1972), 231

78 Merkel, C., A. Gatta, L. Milani, P. Amodio, R. Zuin: Intrarenal blood flow, circulation time and cortical vascular volume in patients with cirrhosis. Scand. J. Gastroenterol. 16 (1982), 775

79 Moore, J.C., C.H. Baker: Red cell and albumin flow circuits during skeletal muscle reactive hyperemia. Am. J. Physiol. 220 (1971), 1213

80 Murray, J.F., A.M. Dawson, S. Sherlock: Circulatory changes in chronic liver disease. Am. J. Med. 24 (1958), 358

81 Müting, D., K. Sperr, Ch. Müting. A. Perisoara: Leberhautzeichen: Ihre Bedeutung für Diagnose und Prognose von chronischen Leberkrankheiten. Dtsch. Ärztebl. 23 (1985), 1780

82 Ossenberg, F.W., K. Becker: Die portokavale Anastomose im Tierexperiment. Z. f. Gastroenterologie 11 (1973), 161

83 Rasenack, U., M. Grün, H. Liehr: Morphologische Untersuchungen der extrahepatischen Folgen einer portokavalen End-zu-Seit Anastomose der Ratte. Z. f. Gastroenterologie 15 (1977), 457

84 Rasenack, U., M. Grün, H. Liehr, W. D. Heine: Zum Problem der hepatoportalen Encephalopathie nach portokavaler End-zu-Seit Anastomose der Ratte. Z. f. Gastroenterologie 18 (1980), 483

85 Rasenack, U., Leberregeneration und hepatoportale Encephalopathie. Histologische, autoradiographische und klinische Untersuchungen nach portokavaler und modifizierter portokavaler End-zu-Seit Anastomose. Med. Habilitationen, Forts. Med. 99 (1981), Nr. 4

86 Ronsin, J.C., M. Schmitt, J. Chatonnet: Influence de l'activite motrice sur l'effet caloregene de l'adrenaline au niveau du muscle squelettique. Comp. Rendus Soc. Biol. 161 (1967), 818

87 Rubin, E.F., F. Hutterer, T. Ohshiro, D.H. Jacobson: Effect of experimental portacaval shunt on hepatic drug metabolizing enzymes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127 (1968), 444

88 Ruff, F., J.M.B. Hughes, N. Stanley, D. Mc Carthy, R. Greene, A. Aronoff, L. Clayton, J. Milic-Emili: Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. J. Clin. Invest. 50 (1971), 2403

89 Rutishauer, M., F. Egli, F. Wyler: Juvenile Leberzirrhose mit multiplen arteriovenösen Aneurysmen der Lunge. Schweizer Med. Wochenschr. 102 (1972), 514

90 Schmidt, R.F., G. Thews: Physiologie des Menschen. 20. Auflage, Springer, Berlin, Heidelb., New York (1980)

91 Schneider, K.W.: Über die veränderte Hautdurchblutung bei Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der hyperdynamen Zirkulation. Wannagat, L., Leber, Haut und Skelett. Thieme, Stuttgart (1982)

92 Schönleben, K.: Die Messung des lokalen Sauerstoffdruckes in der Muskulatur als diagnostische und therapeutische Hilfe in der Intensivüberwachung schwerkranker Patienten. Eine tierexperimentelle und klin. Studie. Habilitationsschrift, Münster (1976)

93 Schomerus, H.: Reversible Störungen des pulmonalen Gasaustausches und ihre Beziehung zur portokavalen Encephalopathie. Verlaufsuntersuchungen an Patienten mit Leberzirrhose. Habilitationsschrift, Tübingen (1978)

94 Schomerus, H., W. Dölle: Hepatische Encephalopathie. Klin. Gastroenterologie, Thieme, Stuttgart (1984), 176

95 Siegenthaler, W.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 14. Aufl., Thieme Stuttgart (1980)

96 Siegenthaler, W., W. Kaufmann, H. Hornbostel, H.D. Waller: Lehrbuch der Inn. Med.. 1. Aufl., Thieme, Stuttgart (1984)

97 Silverstein, E.: Peripheral venous oxygen saturation in patients with and without liver disease. J. Lab. Clin. Med. 47 (1956), 513

98 Spiegel, H.U., J. Hauss, H. Schwarze, K. Schönleben: The influence of different anaesthetics on the local tissue oxygen supply. 7. Jahrestag. Ges. f. Mikrozirk., 25./26.11.83, Erlangen (Verhandlungsb. im Druck)

99 Stainsby, W.N., A.B. Otis: Blood flow, blood oxygen tension, oxygen uptake and oxygen transportin skeletal muscle. Am. J. Physiol. 206 (1964), 858

100 Stainsby, W.N., Ch.R. Lambert: Determinants of oxygen uptake in skeletal muscle. Am. J. Physiol. 6 (1979), 125

101 Starzl, T.E., K.A. Porter, C.W. Putnam: Intraportal insulin protects from the liver injury of portacaval shunt in dogs. Lancet 2 (1975), 1241

102 Starzl, T.E., K. Watenabe, K.A. Porter, C.W. Putnam: Effects of insulin, glucagon and insulin/glucagon infusions on liver morphology and cell division after complete portacaval shunt in dogs. Lancet 1 (1976), 821

103 Takeshita, A., A.L. Mark, F.M. Abbound, P.G. Schmid, D.D. Heistad, U.J. Johannsen: Phentolamine and isoproterenol: comparison of effects on vascular tone, resistance and oxygen uptake in skeletal muscle during hypotension. J. Pharma. Exp. Ther. 199 (1976), 353

104 Iibes, U.: Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles: some evidence for involvement of group III or IV nerve fibers. Circ. Res. 41 (1977), 332

105 Trewby, P.N., R. Williams, A. Williams, L. Reid: Intrapulmonary vascular shunts in fulminant hepatic failure. Dig. 14 (1976), 466

106 Tristani, F., J.N. Conn: Systemic and renal hemodynamics in oliguric hepatic failure. J. Clin. Invest. 46 (1967), 1894

107 Whalen, W.J., D. Buerk, C. Thuning, B.E. Kanoy, W.N. Duran: Tissue pO_2, $\dot{V}O_2$, venous pO_2 and perfusion pressure in resting dog gracilis muscle perfused at constant flow. Adv. Exp. Med. Biol. 75 (1976), 639

108 Williams, M.H.: Hypoxemia due to venous admixture in cirrhosis of the liver. J. Appl. Physiol. 15 (1960), 253

109 Wilson, B.A., W.N. Stainsby: Effects of O_2 breathing on RQ, blood flow and developed tension in in situ dog muscle. Med. Sci. in Sports 10 (1978), 167

110 Zelder, O., C. Bode, C.G. Schmitt, E. Heinze, K. Hupe: Einfluß einer portokavalen Anastomose auf die Aktivität cytoplasmatischer, mitochondrialer und mikrosomaler Enzyme in der Rattenleber. Res. Exp. Med. 157 (1972), 208

111 Zweifach, B.W.: Microcirculation. Ann. Rev. Physiol. 35 (1973), 117

Lebenslauf

Am 25.2.1961 wurde ich, Peter Boekstegers, als Sohn des Hans Winand Boekstegers und seiner Frau Gertrud, geb. Garre, in Kapstadt/Südafrika geboren. Meine Schulausbildung schloß ich im Juni 1980 in Gaienhofen/Bodensee mit dem Abitur ab. Im Verlaufe des noch im selben Jahr begonnenen Medizinstudiums besuchte ich die Freie Universität Berlin, absolvierte an der Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn die ärztliche Vorprüfung, an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das erste Staatsexamen und an der Georg-August-Universität Göttingen das zweite und das dritte Staatsexamen (2.12.86).